Please acknowledge.

Universitätsprogramm 1907

2.

Die Entstehung der kongenitalen Atresie der grossen Gallengänge

nebst Bemerkungen über den Begriff der Abschnürung

Von

Professor Dr. Rudolf Beneke

MARBURG
N. G. Elwert'sche Verlagshandlung
1907

Universitätsprogramm 1907

Die Entstehung der kongenitalen Atresie der grossen Gallengänge

nebst Bemerkungen über den Begriff der Abschnürung

Von

Professor Dr. Rudolf Beneke

MARBURG
N. G. Elwert'sche Verlagshandlung
1907

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b22418611

Die Entstehung der kongenitalen Atresie der grossen Gallengänge; nebst Bemerkungen über den Begriff der Abschnürung.

Von

Professor Dr. Rudolf Beneke.

Die nachfolgenden Betrachtungen knüpfen an eine Beobachtung über eine kongenitale Atresie der Gallenwege an, welche als Einzelfall nur insofern einen kasuistischen Wert hat, als ein derartiges Vorkommnis recht selten ist — die Literatur enthält kaum 90 Fälle; im allgemeinen zeigt mein Fall keine wesentliche Verschiedenheit gegenüber der Mehrzahl der früheren, bei denen die Befunde sehr gleichförmig sind. Die Deutung dieser Atresieen läßt indessen, wie sich aus den mannigfachen Widersprüchen der Autoren ergibt, noch viel zu wünschen übrig. Ich habe die Überzeugung gewonnen, daß in den meisten Fällen eine entwicklungsgeschichtliche Anomalie im Sinne einer selbständigen Abschnürung ohne äußere Ursachen vorliegt, und stelle hierdurch eine neue Hypothese den bisherigen zur Seite. Der Begriff der Abschnürung spielt nun gegenwärtig in der Pathologie eine so bedeutende Rolle, daß es wohl erwünscht ist, denselben einmal einer allgemeinen Erörterung zu unterziehen; die Entwicklungslehre hat uns bisher noch keine einschlägige Definition gebracht, obwohl der Ausdruck, wie ich einer gütigen Mitteilung des Herrn Kollegen Disse entnehme, schon von C. E. von Baer eingeführt worden ist. Eine derartige Erörterung soll den Hauptinhalt dieser programmatischen Schrift bilden.

I.

Meine Beobachtung betrifft ein acht Wochen altes Mädchen, welches nach präziser Angabe ikterisch geboren wurde und es bis zum Tode blieb. Die Sektion war gerichtlich wegen des Verdachtes einer unnatürlichen Todesart veranlaßt worden. (Braunschweiger Prot. VII. 984.)

Der Sektionsbefund lautet im Auszuge: Normal gebaut; kräftig entwickeltes Fettgewebe, etwas abgemagert. Hochgradiger Ikterus.

Schädelknochen an den Rändern etwas weich, sonst normal. An den Epiphysengrenzen der Röhrenknochen keine syphilitischen Veränderungen nachweisbar. Muskulatur blaß, weich, gelblichrot, nicht degeneriert.

Dura mater o. B. Gehirn normal gebildet, Marksubstanz überall diffus rötlich, nicht auffällig weich oder sonst verändert.

Thorax: Im Herzbeutel etwas gelbliche klare Flüssigkeit. Herz normal gebaut, weich, dunkelrotbräunlich, nicht degeneriert. Klappen etc. normal.

Lungen blutreich, keine besondere Induration, keine weisse Pneumonie. Einige Atelektasen, namentlich l. u. Bronchi normal. Halsorgane desgl.

Thymus groß, graurot, nichts von Abscessen oder sonstigen Abnormitäten.

Abdomen: Milz sehr groß, weich, dunkelrot, Follikel groß, deutlich hervortretend. Keine Braunfärbung.

Nebennieren normal groß, Rinde schmal, scharf begrenzt, rein gelb. Mark feucht, gleichmäßig rotgrau, fest.

Nieren intensiv gelbgrau, trüb, quellend, größer, keine sicheren Blutungen, keine Harnsäureinfarkte. Nierenbecken, Blase und Genitalien normal.

Leber mittelgroß, schlaff, tiefokerbraun, nicht fleckig. Keine Zeichnung erkennbar. Durch den Wasserstrahl lassen sich die Drüsenmassen leicht ausspülen. Die äußere Kapsel ist glatt und durchscheinend; die Stränge der Glisson'schen Kapsel auf der Schnittfläche sind, namentlich an den größeren Stämmen, etwas derber, weißlich. Arterien sind auf der Leberschnittfläche erkennbar, Gallengänge nicht. Am Hilus werden größere Gallengänge nicht gefunden. Die Gallenblase ist erheblich kleiner als die für sie ausgesparte Grube im Lebergewebe, sie enthält nur wenig Schleim, ihre Schleimhaut ist dunkel gerötet. Valvula Heisteri vorhanden, dann endet der ductus cyst. blind. Ductus choledochus wird nicht gefunden. Die Papille ist klein, in ihr mündet der normale ziemlich weite Ductus

Wirsungianus. Die vena portae erscheint am Hilus normal, ebenso die v. umbilicalis, welche vollkommen verschlossen ist. Das portale Bindegewebe ist etwas fest, dickere Narben sind nicht nachweisbar, Arteria hep. normal. Lymphdrüsen der Porta vergrössert, dunkelrotgrau, weich.

Magenschleimhaut in starker Selbstverdauung, stark saurer Mageninhalt. Schleimhaut blaßrosa, mäßig dick.

Im ganzen Darm völlig gallenfreier Kot (Käsig bröcklige Milchreste); Fettverdauung anscheinend ganz unvollständig. Kein Schleimhautkatarrh, nirgends luetische Schleimhautinfiltrate.

Mesenterialdrüsen etwas größer, dunkelgraurot, weich, feucht.

Diesem Sektionsbefund bin ich leider nicht in der Lage einen mikroskopischen Bericht anfügen zu können; bei dem mehrmaligen Transport meiner Sammlungen ist die Leber verloren gegangen. So sehr ich diesen Mangel bedaure, so halte ich trotzdem die vorhandenen Notizen für ausreichend, um ein Urteil über die beobachteten Veränderungen gewinnen zu können. Sicher ist nach den negativen Angaben des Berichts Lues congenita auszuschließen: es fanden sich weder Haut-, Thymus-, Darm-, Lungen- oder Knochenveränderungen, noch speziell an der Leber miliare Gummaknötchen oder Peripylephlebitis syphilitica. Das erwähnte stärkere Hervortreten der intrahepatischen Pfortaderäste, ein Befund, der so häufig auch an nicht luetischen Kindern erhoben wird, konnte offenbar ebensowenig wie die Braunfärbung auf Lues bezogen werden. Zum Bilde des typischen diffusen Syphiloms, der „Feuersteinleber" (Gubler) fehlte die allgemeine dichte speckige, auf diffuser Bindegewebevermehrung beruhende ödematöse Beschaffenheit. Dagegen deutete die Schlaffheit, die Trübung und die Hinfälligkeit gegenüber dem Wasserstrahl unverkennbar auf schwere Leberzellendegenerationen. Die Hauptäste der Gallengänge waren sicher innerhalb der Leber verkleinert, keinesfalls dilatiert; jene Verbreiterung der Glisson'schen Kapsel entsprach wohl einer Bindegewebewucherung, wahrscheinlich mit Wucherung der kleineren Gallengänge, d. h. der schon physiologisch[1]) die grösseren so reichlich umspinnenden communicierenden Canalnetze. Diese Bindegewebewucherung zu analysieren, ist freilich unmöglich; aber die Angabe der auffälligen Veränderung der Portallymphdrüsen läßt wohl daran denken, daß die Vermehrung des Bindegewebes

1) vergl. Kölliker-Ebner Handb. d. Gewebelehre III.

mit einer etwa durch den pathologischen Abfluß der Gallenbestandteile durch die Lymphbahnen veranlaßten Reizung zusammenhing. An Leberhilus hörte sie auf; irgend eine festere Bindegewebemasse fehlte in der ganzen Strecke bis zum Duodenum hinab, wie ich mich genau zu entsinnen vermag, vollständig. — Die Vergrösserung der Milz konnte gegenüber der Tatsache des chronischen schweren Ikterus nicht als Anhaltspunkt für die Diagnose auf Syphilis gelten.

Von den übrigen Befunden sei noch einmal auf die vollkommene Acholie des schlecht verdauten Darminhalts hingewiesen; auch das Fehlen von Blutungen war nicht uninteressant. Als weiteren negativen Befund von Interesse möchte ich noch den Zustand des Gehirns erwähnen; Herderkrankungen, wie sie bei schwerem septischem Ikterus neonatorum so häufig in Form von kleinen Erweichungen vorkommen[1]), fehlten ebenso vollständig wie jene eigentümliche ikterische Localisation, welche Schmorl unter dem Namen des Kernikterus beschrieben hat, und von der ich jüngst einen neuen Fall beobachten konnte.[2]) Für die Genese dieses rätselhaften Kernikterus, d. h. der spezifischen Färbung ganz scharfbegrenzter Nervenkerne, namentlich in der Medulla oblongata (sensible Kerne) und im Großhirn (Cornu Ammonis, Luys'scher Körper) ist dieser negative Befund insofern von Bedeutung, als er lehrt, daß auch der schwerste anhaltende aseptische Ikterus nicht im Stande ist, durch intravital erzeugte Nekrosen oder gar durch Leichenimbibition jene spezifischen Färbungen ohne weiteres zu erzeugen. In keinem der anderweitig mitgeteilten Fälle von Gallengangsatresie ist etwas ähnliches mitgeteilt worden; allerdings habe ich auch in keiner Beschreibung den Gehirnbefund ausdrücklich erwähnt gefunden.

Zeitpunkt der Erkrankung.

Bedeutungsvoll für die Frage, wann der Verschluß der Gallenwege stattfand, erscheint in meinem Fall die Angabe, daß der Ikterus schon bei der Geburt bestanden habe. Dieser Befund kehrt bei der Mehrzahl der Fälle wieder (Heschl, Geßner, Mohr, Westerman (I), *Michael, Nunneley, Roth, Binz *I und *II, Griffith, Henoch, Harley, Romberg und Henoch, Feer, Hobson, Legg, *Freund, Hennig I und *II, Meyer, Bushnell, Cursham, Rolleston und Hayne, Oxley, Kynoch, *Gibbes, *Glaister, Roß,

1) Birch-Hirschfeld, in Gerhardt's Handbuch d. Kinderkrankh. IV. 2.
2) Münch. med. Wochenschr. 1907.

Dunbar, Fischer, *West, Ashby II, *Campbell I, II, Dean, Danforth, *Jenkins).

Die Fälle, in welchen der Ikterus „kurz nach der Geburt“ beobachtet wurde, sind in dieser Aufzählung einbegriffen und mit einem * versehen; als analoge Fälle von angeborenem Ikterus führe ich noch Wünsche (doppelter Verschluß des Duodenum), Weber (congenit. Lebercirrhose), H. Neumann, Hansemann, Rolleston und Kanthack, Hennig III (Atresie des Cysticus) an. Wir wissen aus gynaekologischen zahlreichen Erfahrungen,[1]) daß ikterische Mütter Kinder ohne eine Andeutung von Ikterus gebären; die Epithelzellen der Placentarzotten bilden hierbei offenbar eine sichere Schranke gegen die Aufnahme des Gallenfarbstoffs aus dem mütterlichen Blut. Nach den genannten Beobachtungen scheint auch der Uebertritt desselben in umgekehrter Richtung von den Placentarzotten in das mütterliche Blut erschwert zu sein. Der Schluß liegt nahe, daß in den Fällen mit angeborenem Ikterus die Atresie während des Fötallebens, in den übrigen erst später erfolgt sei. Indessen scheint er mir nicht ganz gerechtfertigt. Durch die genannten Fälle ist eine regelmäßige und vollständige Zurückhaltung des Farbstoffs durch die Zottenepithelien noch nicht erwiesen. Es wäre denkbar, daß wenigstens ein Teil die Schranke passierte, sodaß die schon intrauterin vorhandene Gallenstauung erst einige Zeit nach der Geburt sich an der Haut und Sklera deutlicher zu zeigen brauchte. Für eine solche Annahme sprechen Fälle, welche vom Augenblick der Geburt an so sorgfältig ärztlich beobachtet wurden, wie z. B. der Glaister's: hier war die Hautfarbe bei der Geburt normal, wurde dann rapid ikterisch und als das Kind nach 62 Stunden starb, zeigte sich eine Obliteration des Choledochus, welche sicher schon vor der Geburt bestanden hatte; übrigens soll auch die Mutter in der Schwangerschaft ikterisch gewesen sein und fühlte sich bald nach der Entbindung „auffallend wohl“ — vielleicht weil die Resorption schädlicher Substanzen aus der Placenta aufgehört hatte. So würden sich auch die folgenden Fälle erklären:

Cnopf II.:	Ikterus	am	2.	Lebenstage
Donop:	„	„	2.	„
Stooß I.:	„	„	3.	„
Cnopf I.:	„	„	3.	„
Binz III.:	„	„	3.	„

1) Vergl. die Zusammenstellung von Kehrer, Ikterus in der Schwangerschaft. Archiv für Gynäkologie 81. 1907.

Hirschsprung: Ikterus am 3. Lebenstage
Kirmisson et Hébert: „ „ 3. „
Fuß und Boye: „ „ 4. „
Murchison: „ einige Tage nach der Geburt

Hieran schließe ich die Fälle Schüppels mit Compression der Gallengänge durch syphilitische Peripylephlebitis, welche am 2. bezw. 4. Tag ikterisch wurden; auch bei ihnen bestand doch unzweifelhaft das Hemmnis schon ante partum.

Allerdings ist diese Auffassung an sich unzulänglich gegenüber den Fällen erheblich späteren Auftretens der klinisch wahrnehmbaren Gelbfärbung, welche am stärksten die auch mehrfach ausgesprochene Ansicht herausfordern mußten, daß der definitive Abschluß der Gallenwege erst nach der Geburt eingetreten wäre. So beobachteten Giese den Ikterus erst nach 8, Hawkins nach 8, Morgan und Thomson nach 10, Wilks nach 14, Westerman (II.) nach 14 Tagen, Parker nach 3, Skormin nach 5 Wochen. Und doch erfolgte der Tod in ihren Fällen relativ früh, der Choledochus aber war bei Hawkins, Westerman, Parker und Morgan durch einen Bindegewebestrang ohne Duodenalmündung ersetzt, bei Wilks fehlten die Hauptgänge ganz und bei Skormin und Giese verloren sich die Gallengänge am Hilus in Bindegewebe, während der Choledochus ganz bezw. fast ganz obliteriert war. Vielleicht ist hierher auch noch der merkwürdige Fall von Treves zu rechnen, bei welchem ein Mädchen im Alter von 3 Jahren Ikterus bekam, welcher bis zum 19. Jahre dauerte (erfolgreiche Operation) und zwar auf Grund eines fibrösen Abschlusses des Choledochus ohne Ansatz am Duodenum; der Autor läßt die Möglichkeit einer congenitalen Atresie in diesem einzigartigen Falle zu, und Rollestons nachträgliche Vermutung, daß vielleicht die Atresie durch einen Gallenstein veranlaßt gewesen wäre, ist durch nichts begründet.

Die anatomischen Befunde in diesen Fällen machen jene Ansicht unwahrscheinlich und stellen die letzteren in eine Reihe mit den übrigen. Aber auch aus den Angaben über die Entleerung von Meconium bezw. acholischen Stühlen ist die Frage nach dem Zeitpunkt des Choledochusverschlusses nicht sicher zu entscheiden. Die Angabe, daß galliges Meconium gefehlt habe, findet sich bei Heschl, Cursham, Roß, Freund, Fuß und Boye und Wilks; positiv beobachtet wurde Meconium in den Fällen von Binz, Hobson, Hirschsprung, Glaister, Morgan, Thomson, West, Smith, Giese; in den übrigen Fällen ist keine genaue diesbezügliche Angabe vorhanden. Die Entscheidung über den Zeitpunkt des definitiven

Gallengangverschlusses kann auch diesem Symptom gegenüber nicht ohne weiteres etwa in dem Sinne getroffen werden, daß derselbe in den Fällen mit gefärbtem Meconium in späte Stadien des Fötallebens zu verlegen wäre. Abgesehen von der Ungenauigkeit der Angaben über die Beschaffenheit der angeblich beobachteten Meconiummassen muß, wie schon Giese hervorhob, daran gedacht werden, daß Gallenfarbstoff auch durch die Darmschleimhaut und die Drüsen des Intestinaltractus der ikterischen Kinder ausgeschieden werden und dem Darminhalt eine gewisse Färbung verleihen kann, ebenso wie in einer Reihe von Fällen ein gelblicher Schleim in der absolut verschlossenen Gallenblase erwiesen wurde. Diese Anschauung ist insofern nicht so fernliegend, als wir wissen, dass der Gallenfarbstoff sich im Meconium ganz vorwiegend an die „Meconiumkörperchen" anschließt, deren Bildung und Ausstoßung als nekrotisches Material aus dem Protoplasma der Dünndarmepithelien durch Schmidt erwiesen wurde: gerade nekrotisches Material aber nimmt bekanntlich den im Säftestrom circulierenden Gallenfarbstoff besonders leicht auf[1]). So lassen sich auch die Angaben über das zeitweilige Auftreten von etwas gefärbten Stühlen trotz ausgesprochener Atresie der Gallenwege verstehen (Donop, Morgan, Hawkins, Dunbar, Mohr); vielleicht gehört auch der Fall Stieglitz hierher, bei welchem bei vollkommener Hemmung des Gallenabflusses durch den obliterierten Ductus choledochus häufige Stühle von natürlicher Farbe entleert wurden und Ikterus dauernd fehlte: allerdings liegt dieser Fall weit zurück (1795) und die von dem Autor gewählte Ueberschrift: „über medizinische Rätsel" erscheint jenen Widersprüchen gegenüber gewiß gerechtfertigt. Auch die Vermutung Thomsons, daß vielleicht grüne Mikroorganismen die Färbung hervorrufen könnten, verdient wohl Beachtung, ebenso wie der wiederholt gegebene Hinweis auf die Verfärbung der Exkremente durch Quecksilberpräparate.

Nach allem scheint mir jene den klinischen Symptomen entnommene Annahme, daß die Atresie der Gallengänge in manchen Fällen erst längere Zeit nach der Geburt erfolgt sei, nicht ausreichend begründet; die zweifellose Tatsache, daß dieselbe in den meisten Fällen sicher lange vor der Geburt bestand, steht ihr gegenüber und berechtigt uns, ganz im allgemeinen mit der Atresie der Gallengänge als einem

1) J. E. Schmidt hat in seiner Dissertation die Ansicht ausgesprochen, die von ihm entdeckten intracellulären Körperchen seien resorbiertes, bereits gallig gefärbtes Eiweiß. Ich halte die Deutung, daß es sich um amorphe Zellprodukte handelt, für wahrscheinlicher; ihre Gelbfärbung könnte vom Darmlumen her, aber wohl auch im obigen Sinne vom Blute aus erfolgen.

fötalen Vorgang zu rechnen. Über den Zeitpunkt ihres Einsetzens im fötalen Leben freilich ist kein sicherer Aufschluß zu gewinnen und in dieser Beziehung ist die Möglichkeit größerer Schwankungen, welche von Schüppel angenommen wird, zuzugeben. Wenn ich im ganzen den Eindruck erhalten habe, daß wohl die meisten Fälle sich der Annahme fügen können, daß die Atresie ein Ereignis sehr früher Perioden war, so braucht diese Annahme für die Fälle, in denen große Stücke des Gangsystems fehlen, namentlich diejenigen, welche ein Verbindungsstück zwischen der Konfluenzstelle der Hepatici und dem Duodenum völlig vermissen lassen, kaum eine weitere Begründung. Aber auch die Existenz einer fadenförmigen Verbindung des Choledochus mit dem Duodenum ist gewiß noch kein Gegenbeweis gegen die Annahme sehr frühzeitiger Obliteration; alles hängt in dieser Beziehung natürlich von der Art des obliterierenden Prozesses und der nachträglich noch vorhandenen Wachstumsneigung des Choledochus ab.

Ort der Erkrankung.

Die Deutung des ganzen Prozesses ist in sehr verschiedener Richtung versucht worden. Es erscheint demgegenüber vor allem erwünscht, zunächst aus einer Zusammenstellung der Hauptbefunde am Ausführungsgangsystem eine Übersicht über das allen Fällen Gemeinsame, d. h. über den eigentlichen Sitz der Erkrankung zu gewinnen. Diesem Zweck dient die beigefügte Tabelle, welche die mir bekannt gewordenen Fälle zusammenfaßt.

Ein Blick auf diese Tabelle läßt ohne weiteres als weitaus häufigsten Sitz der Erkrankung die Abgangstelle des Choledochus vom Duodenum erkennen: das Gemeinsame der Fälle 1—69 ist das Fehlen einer Verbindung des Choledochus mit dem Duodenum. Niemals ist von einer Ausbuchtung des letzteren von der Papille aus, von einem unteren Stumpf des Choledochus, die Rede, was doch erwartet werden könnte, wenn die Obliteration des Choledochus einmal an irgend einer anderen Stelle erfolgt wäre. Auf dies Verhältnis ist merkwürdigerweise bisher noch gar nicht geachtet worden. In vielen Fällen fehlt eine unmittelbare Angabe über diesen Punkt; doch habe ich auch in diesen, entsprechend den übrigen Verhältnissen, die Notiz, daß die Verbindung zwischen Choledochus und Duodenum durch ein offenes Lumen — nur eine solche ist in der Tabelle gemeint — fehle, in die Tabelle aufgenommen, in der Überzeugung, daß bei der Wichtigkeit eines derartigen positiven Befundes sicher eine entsprechende Mit-

teilung in den einzelnen Fällen gemacht worden wäre. — Auch der Fall Weber gehört vielleicht hierher, da bei demselben eine vollständige Atresie des Choledochus vorgelegen haben könnte; die Beschreibung sagt über den letzteren gar nichts aus, da das Interesse des Autors offenbar vorwiegend durch die Lebercirrhose gefesselt war: das Gesamtbild des Falles ist durchaus denen mit völliger Atresie des Choledochus analog.

Für das Verständnis dieser Hauptgruppe ist die Einsicht, daß gerade die Abgangsstelle des Choledochus vom Duodenum den Sitz der Erkrankung darstellt, sehr wesentlich: sie deutet ohne weiteres auf die embryologischen Vorgänge an dieser Stelle hin. Diesem einheitlichen Befund gegenüber sind die Varianten, ob der Choledochus ganz fehlt, oder auch noch die übrigen Hauptgänge ganz oder teilweise fehlen oder hypoplastisch sind, oder ob ein mehr oder weniger deutlicher fibröser Verbindungsstrang nachweisbar ist, von untergeordneter Bedeutung. Es ist klar, daß der Zeitpunkt der Entwicklung der Atresie und accidentelle Momente, namentlich die Füllung der Kanäle von der Leber her und etwaige von dort ausstrahlende Reizungen einerseits, die Zerrung am lig. hepatoduodenale durch das Gewicht der Leber andererseits hier eine Rolle spielen. Diese Varianten sind dem Zufall unterworfen und können den Grundzug des Vorgangs, die Abtrennung des Choledochus vom Darm, nicht verschleiern.

Bei einer zweiten, viel kleineren Gruppe handelt es sich dann offenbar in der Hauptsache um die Stelle der Gallenblasenentwicklung — unmittelbar hinter der Gallenblasenanlage fehlt der Hepaticus und die Blase ist mehr oder weniger hypoplastisch, mit oder ohne Verbindung mit dem Choledochus, oder nur der Cysticus ist atretisch (Stooss II, Cnopf III, Hennig II). Die letzteren Fälle führen offenbar über zu den in der Literatur mehrfach beschriebenen — auch ich habe einen solchen gelegentlich bei einem Erwachsenen beobachtet — von völligem Fehlen der Gallenblasenanlage bei sonst normalem System. Unverkennbar ist auch bei dieser zweiten Gruppe ein embryologisch durch besondere Wachstumsungleichheit ausgezeichneter Punkt der Sitz der Erkrankung und so gilt auch hier das gleiche, was über die erste Gruppe soeben gesagt wurde. Endlich kommen offenbar Kombinationen in dem Sinne gleichzeitiger Atresie am Choledochusende und an der Abgangsstelle des Cysticus vor.

Thomson hat auf Grund seiner Zusammenstellung den Eindruck bekommen, daß die Lokalisation der Erkrankung zu unregelmäßig sei, als daß sie die Annahme einer Entwicklungsstörung oder Entzündung an besonders gefährdeten Stellen ermögliche. In dieser Beziehung weicht mein Resultat erheblich, wie die vorstehende Darstellung

zeigt, von dem seinigen ab, sodaß ich seinen Gegengrund gegen die Ableitung der Erkrankung aus einer Mißbildung nicht anzuerkennen vermag.

Wesen der Erkrankung.

Durch die Erörterungen der Autoren bezüglich der Genese der „in ihrer Aetiologie noch ziemlich unklaren Mißbildung“ (Kretz) zieht sich nun regelmäßig die Frage, ob es sich entweder um Lues congenita oder um ein „Vitium primae formationis“ handle. Eine derartige Gegenüberstellung ist logisch wegen der Unbestimmtheit des letzteren Begriffs und der Beziehungen „primärer“ Bildungsfehler zu accidentellen Einwirkungen nicht ganz scharf; indessen ist der Sinn ausreichend verständlich. Es kann sich nur darum handeln, daß entweder eine in den inneren Wachstumsbedingungen der Leberanlage gelegene Ursache eine Gewebeschwäche mit sich brachte, oder daß sekundär an dem ursprünglich normal entwickelten Organ eine accidentelle Störung, namentlich etwa unter der Einwirkung der luetischen Infektion, Hemmungen veranlaßte.

Fassen wir zunächst die zweite Hypothese, speziell die Zurückführung des ganzen Vorgangs auf eine Einwirkung der Syphilis ins Auge, so zeigt sich in der Literatur eine gewisse Divergenz der Auffassungen unserer Lehrbücher gegenüber denen der Spezialarbeiten. Die Syphilishypothese wird offenbar hauptsächlich durch die ersteren weitergetragen; sie scheint sich auf Birch-Hirschfelds Darstellung in Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten zurückführen zu lassen, der sie durch den Hinweis auf die Fälle von Binz, Roth und Lotze, vor allem aber durch den Vergleich mit der Peripylephlebitis syphilitica stützte. Indessen sind, wie schon Hochsinger in seiner hervorragenden Abhandlung ausgeführt hat, die Fälle von Binz und Roth keineswegs sicher als luetisch anzusehen; Lotzes Fall wurde von Birch-Hirschfeld in dem genannten Sinne im ausgeprägten Widerspruch zu des Autors eigener Angabe gedeutet. Schüppels von Birch-Hirschfeld herangezogene Fälle von Peripylephlebitis syphilitica hatten wohl zur Kompression der Gallengänge — ob auch zum Ikterus, ist zweifelhaft — aber nicht zur Obliteration derselben geführt, und Schüppel selbst hat sich deshalb bei seiner späteren Darstellung der kongenitalen Atresie in Ziemssens Handbuch bezüglich der Syphilishypothese sehr zurückhaltend ausgesprochen. Die anscheinend allein sicheren Fälle kongenitaler Pericholangitis luetica, nämlich der von Chiari und unter seiner Leitung von Beck beschriebene zeigten eine derbe peri-

cholangitische Schwiele mit Gummabildung, wodurch Cysticus und Choledochus verengt und Ikterus veranlaßt, nicht aber eine völlige Atresie hervorgerufen war.[1])

Übersehen wir die Reihe der Einzelfälle, so stehen 12 mit mehr oder weniger sicherem Verdacht auf Lues der überwältigenden Mehrzahl von 78 gegenüber, in denen für Lues gar kein Anhaltspunkt gegeben ist (incl. diejenigen Fälle, in welchen eine genaue Angabe darüber fehlt); in 17 Fällen (Fuss und Boye, Morgan, Westerman I und II, Treves, Gibbes, Heschl, Mohr, Griffith, Feer, Hochsinger, Ross, Thomson, Smith, Hobson, Glaister, Legg) wird Lues ausdrücklich mit Sicherheit ausgeschlossen; meinen Fall füge ich dieser Gruppe auf Grund des vollkommenen Mangels irgend welcher anatomischen für Syphilis congenita sprechenden Befunde an. Die genannten zwölf Fälle, bei denen die Autoren Syphilis annehmen zu dürfen glaubten, lassen aber auch noch starke Zweifel an dieser Diagnose zu. Cnopf folgerte auf Lues ausschließlich aus dem Befunde einer Lebercirrhose mit kleinzelliger Infiltration, welche oft der einzige Ausdruck der kongenitalen Syphilis sei. Nun hat Marchand anerkannt, daß in vielen Fällen kongenitaler Syphilis die Leber das einzig deutlich erkrankte Organ sein könne; indessen liegt es für die Cnopf'schen Fälle doch sicher ungemein viel näher, die Cirrhose als identisch mit der bei den meisten der anderen, sicher nicht luetischen Fälle aufzufassen. Skormin diagnostiziert die Lues ausschließlich aus den narbigen Wucherungen des Portalbindegewebes, und hebt selbst das Fehlen anderer Zeichen von Lues hervor: dieser Beweisführung steht derselbe Gegengrund wie bei Cnopf gegenüber. Dasselbe gilt von Roths gleicher Begründung seiner Syphilisdiagnose. Bei Cattaneo, dessen Arbeit mir nur im Referat bekannt wurde, „konnte Syphilis nicht ausgeschlossen werden". Gessner konnte im eignen Fall keine sicheren Zeichen für Lues gewinnen, und nimmt nur aus theoretischen Erwägungen an, daß sie eine Rolle gespielt habe. Köstlins zwei Fälle sind ganz unsicher, wenn auch Birch-Hirschfeld sie anerkennt; bei ihnen wie bei dem unzweifelhaft luetischen Fall Lomer (dem einzigen, bei welchem eine macerierte Frühgeburt vorlag!) liegen lokalisierte Gallengangserkrankungen, nicht aber ein Choledochusverschluß vor, sie fallen also aus dem engeren Rahmen der Betrachtung. Binz' zwei Fälle sind von

1) Zwei in dieser Verbindung erwähnte Beobachtungen von Hutinel und Hudelo, bei denen sich obliterierte Gallenwege in sklerotischen Strängen eingeschlossen fanden, erscheinen mir ganz unsicher.

dem Autor selbst mangels aller sonstigen Syphilissymptome nicht als sicher luetisch erklärt worden, nur die Angabe, der Vater der beiden Kinder habe einige Jahre früher an einem unsicheren Geschwür gelitten, bildet das Verdachtsmoment. Meyers Angabe, daß, obwohl Lues der Eltern nicht vorlag, eine „Osteochondritis" bestand, gründet sich zwar auf eine Diagnose des pathologischen Instituts in Berlin, indessen fehlt alles Genauere, wie auch der Choledochusbefund ganz unvollständig und unklar beschrieben ist, sodaß von einer Sicherheit bezüglich der Lues nicht die Rede sein kann. Hutinel und Hudelo fanden Hepaticusobliteration bei zwei Kindern, welche „d'une façon indubitable" syphilitisch gewesen sein sollen; genauere Angaben über diese Diagnose fanden sich aber nicht, was gegenüber der vollkommenen Differenz dieser zwei Fälle gegenüber allen sonstigen Beschreibungen der Autoren besonders überraschend ist.

So hält also nicht ein einziger der zwölf Fälle, welche die Basis der Syphilishypothese abgeben, der Kritik Stich. Die Vermutung aber, daß die Fälle mit Obliteration des Choledochus wegen des Vorhandenseins von Lebercirrhose mit den von Henoch, Hansemann und H. Neumann beschriebenen Fällen angeborener Lebercirrhose ohne Obliteration, aber mit Verengerung des Choledochus in eine Reihe und wie diese auf Syphilis zu beziehen seien, kann ebensowenig fördern, da die luetische Natur der letzteren mangels aller anderen Symptome sehr begründeten Zweifeln (Hochsinger) unterliegt, was auch für F. Webers Fall zutrifft. In Gieses und Kynochs ähnlichen Fällen wird Syphilis von den Autoren ausdrücklich ausgeschlossen, und in zwei Fällen kongenitaler Lebercirrhose von Rolleston und Kanthack, welche schon von Hochsinger in dieser Verbindung citiert wurden, fehlt wenigtens irgend eine auf Syphilis deutende Angabe. Derartige Fälle mit Ikterus bei offenen Ausführungsgängen hat Hochsinger mit der Begründung als nicht zur Syphilis gehörig gekennzeichnet, daß er bei einem großen Material richtiger kongenitaler Lebersyphilis niemals Ikterus und Ascites beobachten konnte. Die letztere Angabe würde sich nicht gegen Marchands Lehre richten, daß bei der sehr seltenen kongenitalluetischen cirrhotischen Leberschrumpfung meist starker Ascites vorliege, da Hochsinger die intrauterinen Fälle ausdrücklich ausschließt.

Sollte aber dennoch jemand in der Lebercirrhose bei der Choledochusatresie den Ausdruck einer grundlegenden Syphilis vermuten, so sei auf die Differenzen der Beschreibungen Hutinel und Hudelos, Marchands und seines Schülers Erdmann Heckers oder Hochsingers, welche die alten Darstellungen Gublers und

E. Wagners weiter ausführten, gegenüber den Befunden bei Choledochusatresie hingewiesen. Die „Feuersteinleber“ Gublers zeigt die Organe glatt, dunkelbraunrot, mit diffuser Rundzelleninfiltration und periportalen wie diffusen intraacinösen Bindegewebewucherungen; Hochsinger betont, daß der Gallenausführungsapparat unvergleichlich viel weniger als der Gefäßapparat in dieser Weise erkranke. In Becks Fall von Cholangitis gummosa war die Leber braungelb. Auch die seltenen, richtigen, kongenital-luetischen Schrumpflebern, wie sie Marchand und Erdmann[1]) beschrieben, erwiesen sich immer als kleiner, braunrot; Marchands Angabe, daß sie bisweilen auch grünlich aussehen könnten, bezieht sich augenscheinlich auf eine unsicheren Fall Vichows und die zwei von Hutinel und Hudelo beschriebenen, bei denen gleichzeitig eine totale Obliteration der Gallenwege bestand; offenbar differieren also diese drei Fälle wesentlich von den anderen Marchand'schen. Demgegenüber zeigt ein Blick auf unsere Tabelle, daß die Färbung bei Choledochusverschluß in den zweifelhaften wie den sicher nicht luetischen Fällen fast regelmäßig grün (schwarzgrün, olivgrün), selten braun (schwarzbraun, okerbraun) erschien. Schon dieser Befund deutet auf die Gallenstauung als die Ursache der Lebercirrhosis und tatsächlich haben die Mehrzahl der Beobachter diese naheliegende Ansicht ausgesprochen (Westerman, Giese, Kynoch, Mohr, Legg u. A.) Wiederholt ist auf die Untersuchungen Charcots und Gombaults hingewiesen worden, denen zufolge eine Choledochusunterbindung zu der Entwicklung einer „cirrhose biliaire“ führt. Ist auch diese Lehre infolge mancher negativer Nachprüfungen lebhaft bestritten worden (Siegenbeek van Heukelom) und jedenfalls nicht allgemeingültig, so hat sie doch auch vielfach Bestätigungen erfahren, welche es ermöglichen, die cirrhotischen Bindegewebewucherungen, welche histologisch manche Ähnlichkeiten mit luetischen haben können, als eine direkte Reizung des Gewebes infolge des pathologisch gerichteten Gallenabflusses durch die Lymphbahnen aufzufassen. Den Nachweis, daß die gestaute Galle auf diesem Wege nach dem ductus thoracicus abfließt, haben zuerst Saunders, später Tiedemann und Gmelin, dann im Ludwig'schen Laboratorium Fleischl erbracht; noch neuerdings ist er wieder durch Gerhardt bestätigt worden; Eppinger jun. erwies den Gallenaustritt durch Ruptur der Gallencapillaren. Gerhardt fand dabei im Bindegewebe dichte körnig-gallige Füllungen der

1) Derselbe erklärt in Marchands Auftrag, daß ein Teil der von letzterem ursprünglich als luetisch gedeuteten Fälle neuerdings von ihm auf Stauungsschrumpfungen ohne Syphilis zurückgeführt werde.

Endothelien und Bindegewebezellen, Jovannovics direkte Füllung der Lymphbahnen mit geronnener Galle. Diesen Befunden stellen wir aus unseren Fällen die Angaben Rolleston und Haynes sowie Fuss und Boyes zur Seite, welche gleichfalls über Gallenablagerungen im cirrhotischen Gewebe der Leberpforte berichten (allerdings sind gerade die erstgenannten Forscher nicht der Ansicht, daß die Cirrhose von anfang an auf einer Gallenstauung beruht), ferner die Bemerkung Gibbes', daß das wuchernde Bindegewebe gerade die Gallengänge umgeben und isoliert zu haben scheint, die wiederholte Angabe, daß das Bindegewebe oft gar keine Rundzellen einschloß (Legg), sowie die wiederholte Beobachtung vergrößerter dunkelgrüner Portallymphdrüsen (Lotze, Beneke), welche gleichfalls auf den Gallenabfluß durch die Lymphbahnen hinwies. Alle diese Momente lassen auch mir die Deutung der Leberveränderungen bei Choledochusatresie als biliäre Cirrhose wahrscheinlich erscheinen, wobei ich mich der übereinstimmenden Auffassung unserer Lehrbücher (Ziegler, Ribbert, Quincke, Leichtenstern, Kaufmann, Schmaus,) daß beim Menschen chronische Gallenstauung Cirrhose (auch ohne Infektion) veranlassen kann[1]), anschließe. Übrigens sind ja auch die Verhältnisse bei Fötus und Neugeborenem mit denen bei operierten Tieren und erwachsenen Menschen nicht glatt zu identifizieren. In dem gedachten Sinne darf wohl auch die Behauptung Thomsons gedeutet werden, daß die sekundären Veränderungen um so hochgradiger angetroffen werden, je später der Tod erfolgt.

Endlich schließe ich dieser Darstellung, derzufolge die syphilitische Natur der Cirrhose in den fraglichen Fällen ausgeschlossen werden kann, noch folgende Erwägungen an.

Erstens ist der Zeitpunkt der Atresie, wie ich oben bereits ausführte, in früh embryonale Stadien zu verlegen. Wollte man — und das ist die einzig denkbare Verbindung — eine primäre syphilitische Lebercirrhose als Ursache der Atresie in dem Sinne einer sekundären Atrophie annehmen, so würde die Cirrhose noch früher haben einsetzen müssen. Alle anderen Anhaltspunkte für Syphilis bei den betr. Kinderleichen fehlen; die Syphilis müßte also von Anbeginn an schwer aufgetreten, aber doch scharf auf das eine Organ lokalisiert geblieben sein: gewiß ein unlösbarer Widerspruch, der durch die Tatsache, daß die Kinder fast sämtlich zu normaler Zeit und in bester Entwicklung geboren wurden, noch schreiender wird. Ebenso muß auffallen, daß unter den zahllosen Fällen faultoter luetischer Früchte, welche dem

1) Rocco fand unter 80 Fällen von Hepaticuscarcinom zehnmal secundäre biliäre Cirrhose.

Sektionsmesser zum Opfer gefallen sind, noch nie ein Fall von Choledochusverschluß bekannt geworden ist: der Fall Lomers, auf den ich noch zurückkomme, ist wegen seiner Beschränkung auf einen Leberlappen mit den anderen Fällen nicht identisch.

Zweitens könnte an die Möglichkeit gedacht werden, daß in sehr frühen Zeiten eine Syphilisinfektion vom Darmlumen aus in den Ductus choledochus aufsteigend eine katarrhalische Obliteration des Epithels veranlaßt habe und nunmehr sekundär eine biliäre Cirrhose zustande gekommen sei. Über einen derartigen Infektionsmodus fehlt jede Kenntnis. Ein Vorwärtskriechen von Spirochaeten vom Darmlumen aus im Kanalsystem des Ductus choledochus ist meines Wissens bisher nicht beobachtet worden, noch weniger eine direkte, etwa ulceröse Laesion des Epithels durch diese Invasion; scheint doch überhaupt das Darmepithel dieser Infektion gegenüber eine hochgradige Immunität zu besitzen; anders wäre es wohl kaum zu verstehen, daß die luetischen Darmepithelerkrankungen so selten sind. Während die unmittelbar anstoßenden Muscularisschichten nach Versés Befunden eine ausgeprägte Prädilektionsstelle für die Ablagerung immenser Mengen von Spirochaeten darstellen, fand er in den Drüsenlumina des Darms nur ganz vereinzelte Exemplare. Ebenso scheint mir der Gedanke, die lokalisierte Erkrankung des Ductus choledochus könne etwa durch den Ductus Wirsungianus direkt vom Pankreas her, dessen häufige Beteiligung an luetischen Infektionen ja bekannt ist, zustande gekommen sein, gegenüber der Tatsache, daß der Pankreasgang selbst immer intakt gefunden wurde, in der Luft zu stehen.

In einer großen Zahl der Fälle ist eine eigenartige Schwielenbildung am portalen Bindegewebe, welche bisweilen auf die Leberoberfläche übergriff, aufgefallen. Da in Becks Fall echt luetischer Pericholangitis dieser Befund gleichfalls in ausgeprägter Form erhoben wurde, so könnte aus ihm auf die luetische Natur ehemaliger, eine Schrumpfung der Gallengänge bewirkender Entzündungsvorgänge geschlossen werden. In dieser Beziehung verweise ich auf Hochsingers Urteil, der die Fälle mit solchen Schwielenbildungen vollkommen von der Syphilis ausschließt, und möchte darauf hinweisen, daß auch diese Wucherungen z. T. ebenso wie die intrahepatischen aus Reizungen durch die auf pathologischem Wege abfließende Galle erklärt werden könnten; ein anderer Teil beruht offenbar auf einer Art embryonaler Ersatzwucherung des Bindegewebes für die fehlenden Epithelanlagen.

Nehmen wir aber wirklich einmal, im Gegensatz zu den vorstehenden Betrachtungen, die syphilitische Natur der Lebercirrhosen in unseren Fällen an, so würde

damit der tatsächliche Befund der Choledochusatresie noch nicht erklärt sein. Man könnte daran denken, daß eine starke allgemeine Umschnürung der kleineren intrahepatischen Gallengangverzweigungen einen Schwund der größeren Stämme im Sinne der Funktionsatrophie mit sich gebracht hätte: es würde dann weiterhin angenommen werden müssen, daß diese sekundäre Atrophie am Hauptausführungsgang zur vollkommenen Obliteration geführt hätte. Als Analogon könnte man etwa die erworbene Atresie der Mamillarmilchgänge bei seniler Atrophie der Mamma heranziehen.

Es kann nicht geleugnet werden, daß ein solcher Vorgang teoretisch möglich wäre, und namentlich können die Fälle von — nicht luetischer — kongenitaler Cirrhose mit Verengerung der Gallenwege (Hansemann, Weber, Neumann, Giese, Kynoch, Nunneley) in dieser Beziehung zum Vergleich als Vorstudien angeführt werden. Demgegenüber läßt sich sagen, daß bei wirklich luetischen Lebern mit interstitiellen Wucherungen, auch bei solchen mit starker Schrumpfung, klinisch wie anatomisch jede Gallenstauung durch Gallengangsverengerung fehlt; in dem einzigen Falle Lomers lag allerdings eine totale Schrumpfung des rechten Lappens bei einer syphilitischen faultoten Frucht vor; dieselbe war aber m. E. offenbar im Anschluß an den lokalen Verschluß des Gallengangs bezw. dessen cystische Dilatation — genaueres über die Ursache des Verschlusses ist leider aus der Arbeit nicht zu erkennen — entstanden, nicht aber die Ursache dieses Verschlusses: denn auffälligerweise war der linke Lappen ganz normal, eine Leberlues lag also anscheinend gar nicht vor. Dieser Fall läßt sich also wohl nur dahin deuten, daß einmal aus unbekannter Ursache ein lokaler Gallengangverschluß bei einem zufällig kongenital luetischen Kinde erfolgt war. Im übrigen erscheint es ganz unwahrscheinlich, daß jene supponierte sekundäre Atrophie immer gerade, wie oben erwiesen wurde, die Abschnürungsstelle des Choledochus am Duodenum treffen sollte. Wollte man aber darauf hinweisen, daß auch die übrigen Abschnitte des Gangsystems meist mehr oder weniger starke Atrophieen erfahren hätten, so würde hierin noch kein Grund liegen, dieselben als Folge einer primär luetischen Lebercirrhose anzusehen; dieselbe Erscheinung kann ebensowohl an den primären Verschluß des gemeinsamen Ausführungsganges sich anschließen, wie noch weiter zu erörtern sein wird. Die auffällige Unregelmäßigkeit in dem Verhalten dieser übrigen Systemabschnitte läßt sich gewiß auch eher in letzterem Sinne verwerten. Sie deutet auf eine eigenartige, mehr oder weniger lokalisierte Wachstumschwäche der Ausführungsgangepithelien hin, welche offenbar schon, wie die ungenügende Entwicklung der Gallenblase in vielen Fällen beweist, in allerfrühester

Zeit der Anlage bestand; für dieses Stadium ist eine Sekundäratrophie durch luetische Cirrhose ausgeschlossen: denn die Cirrhose ist ein später Endprozeß der luetischen Lebererkrankung. Es erscheint auch ganz unwahrscheinlich, daß nachträglich durch vollkommene Gallenstauung in einer solchen cirrhotischen Leber noch so bedeutende Gallenansammlungen und ein so starker Ikterus zustande kommen könnte wie sie die Fälle von Choledochusatresie begleiten; ist doch in der luetisch-cirrhotischen Leber das Leberzellgewebe hochgradig reduziert.

Wollte man endlich jene perihepatitischen und pericholangitischen Schwielen entgegen den obigen Bedenken als luetisch anerkennen und sie für die Ursache der Abschnürung erklären, so würde abermals die Frage sich erheben, weshalb diese Abschnürung am Ansatzende des Choledochus erfolgen mußte, während die Schwielen an der Leberpforte sitzen. Hätten sie tatsächlich eine Abschnürung veranlaßt, so müßte, bei der embryonalen Wachstumsenergie des Choledochus, eine kräftige Weiterentwicklung des unteren Endstückes erwartet werden; statt dessen zeigen alle Fälle in diesem Abschnitt einen vollkommenen Schwund, für welchen kein Grund in der supponierten Abschnürung gefunden werden kann. Eine sichere syphilitische Schwiele aber an der Abgangstelle des Choledochus ist außer in Chiaris Fall (ohne Atresie) noch nie beobachtet worden, obwohl die Möglichkeit einer Infektion von der Darmmuscularis aus bei der Neigung der letzteren zur Spirochaeteninfektion gewiß nahe liegen würde.

Nach allem Vorstehenden glaube ich zu dem Ausspruche berechtigt zu sein, daß die Legende von der luetischen Aetiologie der Choledochusatresie durchaus unbegründet ist und definitiv verlassen werden muß. Diese Atresie ist ebenso wenig luetisch wie die typische kongenitale Atresie irgend eines anderen Kanals, etwa eines Ureters, oder des Darms. In dieser Ablehnung stimme ich vollkommen mit Thomson überein.[1])

Im unmittelbaren Anschluß an diese Erörterungen muß nun weiterhin zunächst einer interessanten Hypothese Rollestons und Haynes gedacht werden, derzufolge die Atresie die Folge einer primären durch nicht luetische Autointoxikation ent-

1) Die gründliche Monographie dieses Forschers ist mir leider erst während der Korrektur meiner Arbeit bekannt geworden. Um so erfreulicher war es mir, die Uebereinstimmung meiner ganz unabhängig gewonnenen Anschauungen in zahlreichen Punkten mit der seinigen zu konstatieren. Ich verdanke seiner Arbeit auch noch den Hinweis auf einige mir bis dahin entgangene Fälle der ausländischen Literatur.

standenen Lebercirrhose sein soll. Die Autoren heben hervor, daß auffälligerweise der kongenitale Verschluß der Gallenwege regelmäßig mit Lebercirrhose verbunden sei, während bei Erwachsenen dieser Folgezustand nicht so sicher eintrete. Auch gäbe es Fälle mit primärer Cirrhose: Thomsons Zusammenstellung von sieben Fällen frühen Todes unter dem gleichen Symptombild wie bei Choledochusatresie, aber bei tatsächlich noch offenem Kanal, beweise, daß in diesen Fällen der sekundäre Verschluß des Choledochus noch nicht so weit gediehen sei, mithin die Cirrhose sicher die Primärerkrankung darstelle. Die Verfasser nehmen an, daß ein — etwa in seiner Wirkung dem Toluylendiamin ähnlicher — Körper aus dem Körper der Mutter durch die Placenta in die fötale Leber gelange und hier diffuse oder periacinöse Wucherungen erziele; ferner erzeuge dies Gift eine Cholangitis — in dem eigenen Falle der Verfasser lagen „nekrotische Entzündungsreste" bindegewebiger Natur im Inneren des obliterierten Choledochusstumpfes — und hierdurch entwickle sich das gemischte Bild einer portalen und biliären Cirrhose. Die Gallengänge obliterieren dabei wie ein entzündeter Processus vermiformis und zwar um so leichter, je kleiner sie in den Frühstadien ihrer Entwicklung noch sind. Für diese Annahme einer Intoxikation spreche außerdem die Milzvergrößerung, welche einer einfachen biliären Cirrhose nicht zu folgen brauche, sowie die anscheinend erwiesene Erblichkeit in dem Sinne, daß die Kinder einer Mutter sämtlich nacheinander derselben Erkrankung erliegen (Familienikterus).

Gegen diese Hypothese, welche sehr ansprechend klingt und für welche die positiven Resultate jener Experimentatoren ins Feld geführt werden können, welche durch subcutane Injektionen oder Verfütterung bestimmter chemischer Substanzen Lebercirrhose erzielten (Boix, Mertens u. A.), glaube ich, ebenso wie es schon oben gegenüber der mit primärer luetischer Cirrhose rechnenden Hypothese gegenüber geschah, abermals auf Ort und Zeit der Choledochusatresie hin weisen zu müssen. Die Cirrhose durch Autointoxikation könnte erst in späten Stadien des fötalen Lebens bis zu einem Grade vorgeschritten sein, welcher einen Gallengangverschluß mit sich brächte; dieser müßte wohl hauptsächlich intrahepatisch lokalisiert sein, wenn das Gift durch die Blutkapillaren und die Leberzellen hindurch in die Gallenkapillaren tatsächlich abflösse: Cystenbildungen, die hiernach zu erwarten wären, sind indessen nicht beobachtet worden. Träte ferner wirklich einmal ein derartiger Verschluß der Hauptgänge sehr frühzeitig ein, so wäre es gewiß zunächst auffällig, daß er immer gerade den untersten Abschnitt beträfe; ferner dürfte wohl

erwartet werden, daß durch den ja natürlich weiter fortbestehenden Prozeß der Giftausscheidung anhaltend eine schwere Reizung der Gänge erfolgte, da ja das Gift sich nun ansammeln müßte, während es vor der Atresie doch in den Darm abfließen konnte. Demgemäß wäre wohl sicher die Anwendung reichlicher Entzündungsprodukte, namentlich auch die Bildung von Gallensteinen zu erwarten, die ja bei Foeten nicht unmöglich ist. Von derartigen Befunden ist gar nichts bekannt. Wie frühzeitig müßte ferner der Prozeß in den Fällen zur Ausbildung gekommen sein, in denen eine Agenesie oder Hypoplasie der Gallenblase vorliegt! Und weshalb würden die Zeichen einer wirklichen Cholangitis und Pericholangitis, auch die Residuen einer solchen, so oft ganz vermißt werden? Diese Einwände sind gewiß schwerwiegend genug, um auch die Rolleston'sche Hypothese zu erschüttern. Auch der Hinweis auf das Verhalten der Milz scheint mir nicht ausreichend stichhaltig; sicher liegen ja die Verhältnisse im Fötus, bei welchem die Leber eine so hervorragende Rolle in der Blutbildung spielt, ganz anders als im späteren Leben; es wäre sehr wohl verständlich, wenn die Milz des Fötus einer Schädigung des Lebergewebes gegenüber, welche diesen Prozeß vielleicht hemmt, eine vicariierende Tätigkeit entfaltete, oder auch, unter dem Einfluß des sicher gestörten Stoffwechsels, aus anderen Gründen eine Hyperplasie erführe; die Milzvergrößerung bei experimentell auf verschiedenem Wege erzielten Ikterus ist ja ganz sicher (Joannovics). — Ebenso kann wohl bezüglich Rollestons Begründung, daß die Atresie bei Föten regelmäßig, bei Erwachsenen nur bisweilen zu biliärer Cirrhose führe, auf die besonderen Reaktionen der embryonalen Organe verwiesen werden. Endlich ist die Auffassung der Fälle von Familienikterus als in der angenommenen Weise durch Stoffwechselstörungen der Mutter einheitlich bedingter kongenitaler Lebercirrhosen durchaus hypothetisch. Sie stützt sich auf die Fälle von West, Dunbar, Binz und Glaister; regelmäßig (außer bei Binz) ist nur vermutet worden, daß auch die früheren Kinder der betr. Mutter die gleiche Choledochusatresie gehabt hätten wie das letzte zur Sektion gelangte. Demgegenüber ergab aber die Sektion in anderen Fällen von Familienikterus gar keine anatomische Veränderung, vor allem keine Cirrhose, so z. B. bei Busfield, Duguild, Pearson, Arkwright, sowie in einem jüngst von mir veröffentlichten Falle (Münch. med. Wochenschr. 1907).

Kann ich demnach auch die Rolleston-Heyne'sche Auffassung, der sich übrigens auch Parker unter speziellem Hinweis auf die Ähnlichkeit der kongenitalen

Atresieleber mit der Lebererkrankung bei der als infektiös angenommenen Hanot-schen Krankheit angeschlossen hat, nicht für überzeugend erklären, so bleibt für die weitere Erörterung der Genese der Atresie die Frage nach einem „vitium primae formationis."

Als ein solches ist von einigen Autoren (Legg, Skormin) der vollkommene Mangel einer Choledochusanlage angenommen worden. Das Irrtümliche dieser Hypothese ist ohne Weiteres klar; ohne Choledochus kann, nach den heutigen Lehren der Embryologie,[1]) auch keine Leber entstehen; die Leber aber ist, wie unsere Tabelle zeigt, immer und zwar meist sogar in hypertrophischer Entwicklung vorhanden. Nicht eine Agenesie, sondern eine nachträgliche Obliteration liegt vor.

Eine weitere Vermutung geht dahin, dass der Choledochus zwar angelegt, aber nachträglich nicht perforiert sei, und demgemäß eine Abschnürung sich angeschlossen habe. Diese Anschauung stützt sich auf die alte embryologische Lehre vom soliden Aussprossen der Choledochusanlage aus dem Duodenum; tatsächlich liegt aber kein solches Aussprossen, sondern eine Abschnürung einer von Anfang an offenen Duodenalfalte vor, wie die Hammar'schen Modelle deutlich beweisen. Auch diese Vermutung also hat keinen Boden.

Die dritte Hypothese stammt von Mohr. Er stützt sich auf eine Angabe Hertwigs, nach welcher der Lebergang sich anfangs total abschnüre und zum Portalstück des Hepaticus werde; dann soll ein zweites Aussprossen des Duodenums den eigentlichen Choledochus bilden; dieser soll stumpf auswachsen, den Hepaticus suchen, sich mit ihm verbinden und nun die Kommunikation sekundär herstellen.

1) In allerjüngster Zeit hat Géraudel (Journ. de l'anat. et de la phys. XLIII. année, 4. 1907) die Hypothese entwickelt, daß die Leberzellen sich aus dem Mesoderm selbständig entwickeln und nachträglich mit den aussprossenden entodermalen Gallengängen zu einem Organ verschmelzen. Die geistreiche Ausführung gipfelt in dem Gedanken, daß Lunge, Leber, Pankreas, Geschlechtsdrüsen etc. sämtlich in gleicher Weise mesodermatisches Parenchym und entodermale Ausführungsgänge hätten. Mangels entsprechender embryologischer Grundlagen kann diese Hypothese heute noch nicht erörtert werden. Wenn aber Géraudel als einen Grund für dieselbe auch das Vorkommen einer „Agenesie" der Gallengänge anführt, so geht er hierin unverkennbar über die Tatsachen hinaus. Auch wenn seine Hypothese sich bewahrheiten sollte, würde die hier erörterte Atresie der Gallenwege von derselben nicht berührt werden, da es sich eben um eine scharf lokalisierte Erkrankung der unteren Abschnitte, nicht aber der supponierten Übergangsstelle der von Géraudel angenommenen beiden Organfaktoren handelt.

Bei dieser Gelegenheit sei auch erwähnt, daß die Angabe Heschls, die intrahepatischen Gallengänge hätten in seinem Falle völlig gefehlt, offenbar von den meisten Autoren mißverstanden ist. Heschl hat nur betonen wollen, daß er sie makroskopisch nicht sah; von einem mikroskopisch bestätigten Fehlen, welches ganz unbegreiflich sein würde, ist in seiner Arbeit nicht die Rede.

Mohr vermutet, daß der letztere Vorgang ausgeblieben sei, wodurch dann die Atresie sich erkläre. Diese Vermutung stößt auf große Schwierigkeiten gegenüber dem anatomischen Verhalten der einzelnen Fälle. Ich verzichte um so lieber auf deren Erörterung, als es mir nicht gelang, in Hertwigs Werken die betreffende Lehre aufzufinden, die ja auch mit den gesamten Ergebnissen der vergleichenden Entwicklungsgeschichte in vollkommenem Gegensatz steht.

Es bleibt hiernach um so mehr unsere Aufgabe, nach einer brauchbaren Erklärung des „vitium primae formationis" zu suchen. Da eine primäre normale Anlage vorhanden gewesen sein muß, so kann es sich nur um eine secundäre Veränderung derselben handeln; diese kann entweder in einer selbständigen Anomalie des Epithels oder in einem dasselbe beeinflussenden accidentellen Faktor bestehen. Stellen wir, nach allem Früheren, den Vorgang der Atresie in den Vordergrund, so würde die Frage in anderer Fassung lauten: Handelt es sich um eine aktive oder eine passive Abschnürung?

Bezüglich der Möglichkeiten passiver Abschnürung durch etwaige irgendwie veranlaßte Wucherungen des pericholangitischen Bindegewebes können wir auf die obigen Ausführungen verweisen: ein positiver irgendwie beweisender Befund pathologischer Wucherungen, welche abschnürend am Choledochusende hätten wirken können, liegt nicht vor; der Fall von Treves, in welchem der Choledochus in einem fibrösen Knoten endete, stammt von einem 19jährigen Mädchen, das erst im 3. Lebensjahre ikterisch wurde und acholische Stühle bekam: gewiß haben hier ganz andere Verhältnisse wie in den anderen Fällen bestanden.

Schwieriger ist es, eine andere Möglichkeit mechanischer Beeinflussung des Gallengangepithels durch äußere Einwirkungen auszuschließen. Es wäre denkbar, daß gerade die Abgangstelle des Choledochus am Duodenum besonderen Zerrungen durch das Gewicht der sich in den frühesten embryonalen Perioden bekanntlich besonders mächtig entwickelnden Leberanlage ausgesetzt gewesen und durch diese Dehnung in der Längsrichtung eine Abschnürung des Ductus choledochus zu Stande gekommen wäre. Hierfür könnten zwei Punkte stützend herangezogen werden. Erstens könnte der ventralen Aussprossung der Leberanlage in den ersten Anfängen der Entwicklung der gegenüberliegende Pankreasgang als Gegengewicht dienen: es ist bekannt, mit welcher Beharrlichkeit das Pankreas selbst bei den stärksten Verlagerungen der Baucheingeweide seine Lage im Bindegewebe vor der Wirbelsäule einzunehmen und zu behaupten pflegt; dies Organ darf mithin als ein besonders

fester Stützpunkt angesehen werden, welcher einer mechanischen Anspannung durch die ventral vordringende Leberanlage nicht nachgeben würde, sodaß die Effekte einer solchen sich auf das verbindende Mittelstück, also das Duodenum und den Ductus choledochus, übertragen müßten. Dieser Annahme steht indessen gegenüber, daß unter solchen Umständen die nachträgliche Vereinigung des Ductus choledochus mit dem Wirsungianus in der Vater'schen Papille schwerlich zu stande kommen könnte; auf eine Annäherung der beiden Gänge in unseren Fällen deutet aber der oft wiederholte Befund, daß die Strangreste des Choledochus nach der Papille zu gerichtet waren. Zweitens ist die Tatsache, daß Atresieen der Gallengänge doch in einer Zahl von ca. 90 Fällen bekannt geworden sind, kongenitale Pankreasgangatresieen dagegen sicher, wenn sie überhaupt vorkommen, äußerst selten sind, bemerkenswert; man könnte auf den Gedanken kommen, daß dieser Unterschied eben der vor mechanischen Zerrungen gesicherten Lage des Pankreas im Gegensatz zu der exponirteren Lage des in die Vorleber aussprossenden Lebergewebes seinen Ursprung verdanke.

Indessen scheint mir, wenn auch die Hypothese der mechanischen Abschnürung durch Zerrung am Ligam. hepatico-duodenale nicht vollkommen abgelehnt werden kann, eine Tatsache gegen sie zu sprechen. Wir beobachten bei der Hernia diaphragmatica congenita nicht selten die überraschendsten Verlagerungen der Baucheingeweide; der Magen kann bis in die obere Thoraxapertur verschoben werden, er erzielt dann ein besonders langes Mesogastrium und es ist unzweifelhaft, daß Zerrungen an der unmittelbaren Fortsetzung desselben, nämlich dem zum Ligamentum hepatico-duodenale sich ausgestaltenden Teil der Vorleber hierdurch zustande kommen müssen oder wenigstens können. Trotzdem und trotz der von mir früher hervorgehobenen besonderen Hypertrophie des Lebergewebes in solchen Fällen, welcher ich ursächliche Beziehungen zur Entwicklung der Zwerchfellspalte wie etwaiger gleichzeitiger Lungenabschnürungen zu vindicieren versucht habe, findet sich hierbei niemals eine Choledochusatresie. Nur ein Fall totaler Aplasie der extrahepatischen Gallenwege ist mit einer Verlagerung der Leber in eine voluminöse Nabelhernie kombiniert (Pozzi). Eher ließe sich die Kombination der Choledochusatresie mit Situs inversus totalis, über welche Witzel, Feer, Hochsinger und Lugenbühl berichtet haben, in jenem Sinne verwenden, obwohl von mechanischen Anomalieen abgesehen von der Situsverschiebung in den mir zu Gebote stehenden, freilich sehr kurzen Berichten über die Diskussionsmitteilungen der letztgenannten Autoren nichts gesagt ist. Der Fall

Witzels (kolossale Cystenbildung in der Leber mit Übergang in den am Duodenum atretischen, im übrigen stark erweiterten Choledochus, bei Situs transversus) ist leider gleichfalls zu kurz beschrieben, um eine sichere Deutung zuzulassen. Immerhin ist die relativ häufige Kombination doch auffallend. Geipel hat auch in einem Fall von Situs transversus den Choledochus ventral am Duodenum entspringen sehen. —Trotzdem ist im Hinblick auf die übrigen Fälle die mechanische Hypothese gewiß nur mit großer Vorsicht aufzunehmen.

Engt sich diesen Erwägungen zufolge die Reihe der Möglichkeiten auf die Annahme einer primären Epithelerkrankung des Ductus choledochus ein, so würde auch eine solche äußeren accidentellen Störungen einer an sich normalen Anlage, oder „inneren", im Zellenleben liegenden Ursachen, deren letzte treibende Kräfte wir heute noch nicht zu übersehen vermögen — irgend einmal müssen sie ja auch „äußere" gewesen sein —, ihre Entstehung verdanken können.

Für ascendierende Entzündungen, etwa vom Darm her fortgeleitete Katarrhe, welche etwa zu einer Nekrose des Ductusepithels mit nachfolgender narbiger Abschnürung geführt hätten, kann irgend ein bestimmter Anhaltspunkt nicht gewonnen werden; der mehrfach citierte Fall Wronkas, in welchem ein normal geborenes Kind nach sieben Tagen an einer hämorrhagisch-diphtheritischen Entzündung der Gallenwege starb, und bei welchem der Choledochus so weit wie die Gallenblase und mit Blutcoagulis gefüllt war, gehört offenbar nicht hierher. Ebensowenig aber gewinnt die Vermutung, daß eine derartige Schädigung des Epithels durch eine auf pathologischer Gallenbildung beruhende oder unmittelbar angreifende (Brauer) Entzündung, etwa infolge einer zu supponierenden allgemeinen Bluterkrankung, zustande gekommen wäre, oder daß etwa eine primäre Unvollkommenheit des Sekretionsvorgangs in der Leber zu einer sekundären Atrophie des Epithels geführt hätte, irgend welche festere Gestalt; die erforderlichen Grundlagen des Nachweises einer dementsprechenden konstitutionellen oder lokalen Störung fehlen durchaus, und die sonstigen Bedenken habe ich bereits gelegentlich der obigen Erörterung der Rolleston-Hayne'schen Hypothese ausgesprochen. Hiernach halte ich die an sich naheliegende, durch Schüppel, Hobson, Thomson, Giese, Courvoisier vertretene Hypothese einer primären intrauterinen Cholangitis für ungenügend begründet, wenn ich auch die Möglichkeit eines solchen Vorkommnisses ebensowenig wie die einer mechanischen Zerrung, oder einer Abschnürung durch lokalisierte, luetische oder nicht luetische, Bindegewebewucherungen vollständig in Abrede stellen kann.

Und so bleibt denn m. E. nichts anderes zur Erklärung des Gesamtvorganges übrig, als die Annahme einer auf inneren Verhältnissen des Zellenlebens der Epithelien beruhenden aktiven Abschnürung.

Ich stelle mir den Vorgang so vor, daß die vom cranialen Teil caudalwärts vorschreitende Faltenabschnürung am Duodenum, aus welcher die Leberanlage und der Choledochus nach Hammars lichtvoller Darstellung hervorgehen, auf Grund innerer Wachstumsdifferenzen so lange vorschreitet, bis die Abschnürung eine vollkommene geworden ist. Das abgeschnürte Choledochusstück rückt, den Leberverschiebungen folgend, weiter vom Duodenum ab, so daß eine bald kleine bald große Lücke zwischen den beiden blinden Enden zustande kommt; dieselbe muß um so unbedeutender ausfallen und Reste des bereits gestreckten Ganges müssen um so eher erhalten bleiben, je später der ganze Vorgang im Laufe der embryonalen Entwicklung sich abspielte.

Abgesehen von der im Vorstehenden gegebenen Begründung per exclusionem für diese zwar naheliegende, aber m. W. bisher noch nicht ausgesprochene Anschauung möchte ich zunächst noch auf das Vorkommen anderer Atresieen ähnlicher Genese am Tractus intestinalis als auf ein stützendes Moment hinweisen. Meine eigene Erfahrung gründet sich in dieser Richtung auf eine von meinem Schüler Karpa kürzlich veröffentlichte Beobachtung einer kongenitalen Atresie des Duodenum gerade an der Einmündungsstelle des Choledochus: der letztere war, unzweifelhaft im unmittelbaren Anschluß an die Duodenalprozesse, in zwei Kanäle gespalten, deren jeder in eines der beiden Stumpfenden des Duodenums einmündete, und welche sich erst weiter leberwärts zu einem einheitlichen Choledochus vereinigten. Karpa hat im Einverständnis mit mir in Ermangelung anderer nachweisbarer Ursachen diesen Fall aus primärer Abschnürung des Epithelganges aus inneren Ursachen zu erklären versucht; er hat weiter darauf hingewiesen, ein wie auffallend hoher Prozentsatz aller Darmatresieen gerade diese Stelle der Leberaussprossung trifft. Diese Tatsache, das Analogon für die Lokalisation der Oesophagusatresieen an Stelle der Lungenabspaltung, ist sicher sehr bemerkenswert. Sie deutet offenkundig darauf hin, daß die besonderen Wachstumserregungen derartiger Stellen, an welchen neue Organbildungen durch Differenzierungen des Epithels sich einleiten, eine maßgebende Rolle für die Genese der Abschnürungen spielen müssen. Geringe Störungen mögen den Zusammenschluß bestimmter Zellgruppen zu festeren Verbänden und den gegenseitigen Abschluß derselben voneinander ursprünglich veranlaßt haben; die Größe der Folgezustände wird

natürlich von der jeweiligen Bedeutung der lokalen Verhältnisse, sowie von dem Zeitpunkt des embryonalen Lebens, in welchem eine irreparable Trennung erfolgte, abhängen.

Aber mit der Einführung der Vorstellung, daß die Choledochusatresie einer Abschnürung aus inneren Ursachen ihre Entstehung verdanke, ist nun freilich der Vorgang nicht erklärt, sondern nur ein morphologischer Ausdruck benutzt worden, der erst seinerseits wieder einer Analyse bedarf.

Diese Analyse ist der Gegenstand der nachfolgenden Erörterungen.

II.

Die Abschnürung ist, in welcher Form sie auch auftreten mag, eine Frage der inneren Kohäsion. Es liegt nicht in meiner Aufgabe, das physikalische Problem selbst zu erörtern, das sich an Flüssigkeitstropfen unter begünstigenden Umständen entwickelt. Handelt es sich doch dabei um die schwierigsten Fragen der Beeinflussung der Kohärenz der Teilchen einerseits, der Oberflächenspannung andererseits durch äußere Momente chemischer oder physikalischer Natur. Der Vorgang trägt bisweilen den Charakter, als ob eine Dehnung, welche verschiedene Punkte der fraglichen Flüssigkeit ungleich beeinflußte und die Oberflächenspannung zu überwinden im Stande wäre, die Zerreißung in Einzeltropfen mit sich brächte — so erklärt sich die allbekannte Erscheinung der Abschnürungsvorgänge eines auf warmem Wasser schwimmenden flüssigen Fetttropfens wohl am einfachsten aus ungleichen mechanischen Zerrungen desselben durch von unten aufsteigende Wasserströmungen, wobei vielleicht auch durch ungleiche Temperaturerhöhungen Centra besonderer Spannung im Fetttropfen entstehen. In anderen Fällen ist offenbar das Eindringen chemischer Einflüsse von außen her die Ursache der Absprengung: das überraschendste Beispiel dieser Art ist wohl die zuerst durch Gad genauer studierte, später auch von mir bei der Erklärung der Vorgänge bei Fettembolie herangezogene lebhafte Selbstzersplitterung eines auf einen Tropfen Sodalösung gesetzten Fetttropfens. Es gelingt ohne Schwierigkeit, hierbei unter dem Mikroskop zu beobachten, wie energisch an der Oberfläche des Tropfens im Anschluß an die sich einstellende Verseifung die Emulsion einsetzt und mit welcher überraschenden Kraft die sich

abschnürenden Teilchen von dem Centraltropfen sich entfernen; das ganze Bild zeigt beständige Unruhe, wie in munterem Tanze fliegen die Partikel auf der Flüssigkeit hin und her und erst allmählig erfolgt eine Abschwächung der Bewegungen bis zur völligen Ruhe, offenbar nachdem das Gleichgewicht zwischen der Oberflächenspannung des Fetttropfens und der dieselbe störenden, Lücken und Seifenhäute schaffenden Verseifung eingetreten ist.

Welche Momente aber auch die letzte Ursache abgegeben haben mögen — das Endresultat ist offenbar immer dasselbe: die Störung des inneren Gleichgewichts führte zur Bildung neuer Gruppierungen, deren jede wieder für sich ein neues Gleichgewichtssystem darstellt. Es ist für die Probleme des Physiologen nicht unwichtig, die Art dieses Gleichgewichts zu verstehen; schwerlich kann es sich dabei um eine die Moleküle anordnende, von einem Centrum ausgehende besondere Kraft handeln, sondern das Gesamtspiel der von allen Molekülen ausgehenden und die Nachbarmoleküle bestimmenden Energieen ist offenbar das Wesen dieses Gleichgewichts. Ruhe tritt erst ein, wenn diese das Ganze durchströmenden Kräfte sich gegenseitig von Punkt zu Punkt und gegenüber den Einflüssen der Umgebung die Wage halten; jeder Punkt kann dabei als Centrum angesehen werden.

Mit Einwirkungen dieser Art haben wir es auch unzweifelhaft vielfach am lebendigen Material zu tun. Wenn rote Blutkörperchen bei einer ganz bestimmten mäßigen Temperaturerhöhung plötzlich, wie wir durch Max Schultzes glänzende Entdeckung erfahren haben, in zahllose Tröpfchen zerfallen, so wird jedem Beobachter der anscheinend rein physikalische Charakter dieses Phänomens auffallen. Ähnliches sehen wir an den Chromatinmassen lebender Kerne unter dem Einfluss bestimmter Gifteinwirkungen: die einheitliche Kugel zerfällt, je nach der Giftart, in zahllose Emulsionströpfchen, wie in meinem Laboratorium Uhlmann experimentell erwiesen hat. Aber schon bei diesen einfachsten Zuständen ist es nicht leicht, eine chemische direkte Beziehung zwischen der Kernmasse und der vergiftenden Substanz bezw. der Temperatur und dem chemischen Gemisch der Blutkörperkonstituentien zu finden, wenn auch sehr wahrscheinlich die spezielle chemische Beschaffenheit des Nucleïns bezw. des Hämoglobins eine besondere Bedeutung für den Ablauf des Prozesses hat. Der unbestimmbare Faktor der vitalen Reaktion, der Beeinflussung des physikalischen Prozesses durch die Lebenstätigkeit des fraglichen Materials ist nicht auszuschalten. Dies gilt auch für die nur physikalisch, durch mechanische Zerrungen veranlaßten Kern- und Zellabschnürungen. Es hat keine Schwierigkeit, solche Pro-

zesse im Anschluß an traumatische Einwirkungen (z. B. an den gequetschten Randzellen einer curettierten Uterusschleimhaut) zu beobachten, wobei die gedrückten Kerne oft zu langen feinsten Fäden ausgezogen werden — oder an wandernden Zellen, namentlich bei der Passage enger Spalten (auswandernde Leukocyten oder Erythrocyten u. a.) die Abschnürung einer kernhaltigen oder kernfreien Partie zu verfolgen. Aber gerade hierbei spielt der lebendige, centralisierende Einfluß des Zellganzen sicher eine große Rolle: die Verhältnisse liegen nicht so einfach wie beim schwimmenden Fetttropfen, dessen Teile durch eine eindringende mechanische Gewalt, etwa eine Messerschneide, einfach getrennt werden, sondern die innere Kohäsion der Zelle vermag offenbar auch die kleinsten Elemente, die fernsten Ausläufer noch wieder heranzuziehen, wie ja jede Beobachtung kriechender Plasmazellen beweist. Wie weit hierbei einfach die Oberflächenspannung in Frage kommt, ist gar nicht abzuschätzen; dürfen wir nach den Ergebnissen der modernen Osmoseforschungen die Existenz einer unmittelbaren semipermeablen Membran an der Zelloberfläche annehmen, so ist damit schon ausreichend auf die Schwierigkeiten eines Vergleiches mit der Konstitution der chemisch mit dem Centralkern einheitlichen Oberflächenschicht eines einfachen, in indifferentem Medium schwimmenden Flüssigkeitstropfens hingewiesen, ganz abgesehen von den undefinierbaren zusammenhaltenden Kräften des Ganzen. Auch das Gegenstück der Abschnürung, die Konfluenz bestimmter Massen, z. B. bei der Entstehung der Fremdkörperriesenzellen u. a., kann nicht einfach aus dem mechanischen Ineinanderdrängen erklärt und etwa der spontanen Konfluenz zweier sich anziehender und berührender Flüssigkeitstropfen verglichen werden; innere Anziehungskräfte vital-funktioneller Natur müssen es sein, deren Mitwirkung diesen Zusammenschluß unter bestimmten Verhältnissen ermöglicht, unter anderen ausschließt.

In der Pathologie spielt gegenwärtig der Ausdruck „Abschnürung“ eine sehr große Rolle. Bezeichnen wir die Abschnürung aus inneren Ursachen des Zellenlebens als aktive, die aus äußeren accidentellen Ursachen als passive, so darf wohl der Meinung Raum gegeben werden, daß, wo in pathologicis heute von Abschnürung gesprochen wird, weitaus am häufigsten die passive gemeint wird. Man pflegt sich vorzustellen, daß im Kampfe der Gewebe untereinander das eine — wobei wohl in den meisten Fällen das Bindegewebe in Frage steht — durch überwiegende Wachstumskräfte oder durch Schrumpfungsvorgänge gegen das andere vordringt, diesem den Raum an einer bestimmten Stelle streitig macht und seine Kontinuität durch wirkliches Eindringen, ähnlich wie der Keil der Messerklinge eindringt, trennt.

Von einem der gründlichsten Kenner embryonaler Abschnürungsprozesse, R. Meyer, ist in seiner gedankenreichen Zusammenfassung über die embryonalen Gewebeeinschlüsse in den weiblichen Genitalien der „ziemlichen Verworrenheit in den Anschauungen über den Vorgang einer Versprengung" gedacht und dann der Satz ausgesprochen worden: „man beachte stets, daß ein lebendes Gewebe sich nicht ohne Grund von seinem Mutterboden lostrennt, sondern daß hierzu trennende, umzingelnde, abschnürende, drängende Gewalten gehören." Bei keinem der in jener Arbeit behandelten zahlreichen Einzelvorkommnisse ist die Möglichkeit einer anderen als einer mechanischen Abschnürung, also einer passiven nach unserer Bezeichnung, erörtert worden. Auch Wilms, der den Begriff der Versprengung durch die Bezeichnung „Keimausschaltung" verfeinert hat, denkt offenbar an mechanische Vorgänge, wenn er annimmt, daß „der undifferenzierte embryonale Keim bei der Entwicklung bei Seite geschoben, ausgeschaltet wird; hierin sieht Wilms den Grund, weshalb der Keim undifferenziert bleibt bezw. in seiner weiteren Entwicklung Verspätungen erfolgen. So nahe diese Auffassung an die von mir weiterhin zu erörternde heranreicht, insofern Wilms überhaupt dem Differenzierungszustand der Keime Beachtung schenkt, so ist doch der eigentliche Kernpunkt der Frage über das Wesen des Trennungsvorganges von Wilms nicht getroffen. Mit Recht macht Meyer bei der Kritik der Wilms'schen Lehre darauf aufmerksam, daß der Gedanke durch die Unterscheidung einer primären und sekundären Keimausschaltung bezw. Differenzierungshemmung strenger durchgeführt werden müsse, geht aber selbst an dem Problem der „primären" Differenzierungshemmung vollständig vorüber. Auch Schwalbes Definition, daß die „Gewebeausschaltung" eine „Nichtentwicklung überschüssigen Gewebes" darstelle, weicht einer Gegenüberstellung passiver und aktiver Abschnürungen aus, wenn sie auch sich offenbar der Anschauung von der Bedeutung der letzteren nähert.

Die Vorstellung der passiven Abschnürung in dem bezeichneten Sinne ist bis zu einem gewissen Grade unzweifelhaft berechtigt. Die Raumverhältnisse im nach außen abgeschlossenen Organismus sind beschränkt. Übermäßige Entwicklung eines Gewebes aus besonderen einseitig erregenden Ursachen muß den Raum für die anderen verringern; hierbei kommen Verschiebungen schwächerer Bildungen, z. B. epithelialer Kanäle, Dehnungen, eventuell lokale Druckatrophien bis zur vollkommenen räumlichen Trennung vorher kohärenter Teile vor. Jedem Pathologen sind die charakteristischen Bilder einer Epithelabschnürung durch entzündliches Granulationsgewebe bekannt. Je lebhafter das letztere, etwa in einer Cutis, wuchert, je energischer es sich zwischen

die oberflächliche Lage des Deckepithels und die tieferen, im subkutanen Gewebe festgehaltenen Teile der epithelialen Hautanhänge eindrängt, je stärker es das Epithel der interpapillären Zapfen seitlich komprimiert, um so eher werden die letzteren zu sonderbaren Formen auseinandergezerrt und bilden jene eigenartigen Retebilder mit zuletzt vollkommener Isolierung einzelner Herde, welche so leicht einmal zu Verwechslungen mit Carcinom Veranlassung geben können. In welchem Maßstabe diese Zerrungen zustande kommen können, konnte ich noch kürzlich an einem besonders lebhaft wuchernden Spindelzellsarkom einer Zungenpapille beobachten; hier war durch die gewaltige sarkomatöse Neubildung, welche in Form plumper Papillen vorwärts drängte, das Epithel zunächst zu breiten Oberflächenplatten ausgedehnt, weiterhin aber in der Tiefe in massenhaften Strängen und Inseln abgeschnürt worden, so daß streckenweise eher das Bild eines Carcinoms vorlag, und die Wucherung also vielleicht den Namen eines Carcinoma sarkomatodes verdient hätte — erst die gründliche Untersuchung ließ den durchaus passiven Charakter der Epithelabschnürung, der sich in dem Fehlen kataplastischer Epithelzellanomalieen ausdrückte, deutlich erkennen.

Es erscheint unnötig, auf diese Formen der passiven Abschnürung durch stärkere Gewalt der Nachbarteile, wobei unzweifelhaft auch gewisse Verkürzungen der alternden Bindegewebefasern, die „Schrumpfungen", eine Rolle spielen, ausführlich einzugehen. Ihre Wirkungen erscheinen am erfolgreichsten an Objekten, welche sich in besonders lebhafter Wucherung befinden, mag es sich nun um die gesteigerte Wucherungsenergie blastomatöser Elemente oder um eine irgendwie mechanisch in ihrem raschen Ablauf gehemmte embryonale Entwicklung handeln: die zahllosen Abschnürungen eines mit unnachgiebigem Stroma um den Raum kämpfenden Carcinoms sind hierfür so wohlbekannte und so klare Beispiele wie die Selbstamputation ganzer fötaler Gliedmaßen als Folgen der einschnürenden Einwirkung pathologischer Amnionstränge.

Gerade die Häufigkeit solcher Vorkommnisse unter den genannten pathologischen Bedingungen hat nun aber offenbar zu der Neigung geführt, die Vorgänge der Abschnürung schlechtweg als passive aufzufassen. Und doch zeigt uns die Entwicklungsmechanik zahllose Abschnürungen, bei welchen von solchen äußeren Einwirkungen keine Rede sein kann. Mit vollem Recht hat W. Roux es ausgesprochen: „sogenannte Abschnürungen sind sehr häufig: aber wirklich abgeschnürt wird in der normalen Entwicklung wohl nie; selten nur wird wenigstens von zwei entgegengesetzten Seiten abgequetscht. Meist ist das als Abschnürung bezeichnete formale Geschehen keine dem Namen entsprechende, allseitige passive Trennung der gesonderten Teile, sondern

im Gegenteil Selbstlösung ihres Verbandes". Der Häufigkeit der aktiven Abschnürungen gegenüber treten die passiven durchaus zurück; aber die ersteren spielen nicht nur in der normalen Entwicklung ihre Rolle, sondern auch im pathologischen Geschehen, dessen Abnormität sich eben nur in Zeit, Ort und Ausdehnung des physiologischen Vorgangs ausprägt. So gehört ihre Erörterung auch zu den fundamentalen Fragen der allgemeinen pathologischen Morphologie.

Suchen wir nun aber eine Antwort auf die Frage, was aktive Abschnürung bedeutet, so stehen wir direkt den letzten Problemen der materiellen Lebensvorgänge gegenüber. Denn die Frage ist nur zu lösen im Hinblick auf die Gegenfrage: was hält die lebendige Materie zusammen? In dem Zusammenhalt aber sehen wir die Grundeigenschaft des Lebendigen, dessen probiologisches Urbild, wie Roux so feinsinnig ausgeführt hat, in der Flamme zu erkennen ist. Der Lebensvorgang bedeutet Assimilation, Einverleibung des Fremden in das Lebendige; die Dissimilation bedeutet den Tod des ausgestoßenen Materials, und der Gesamttod eines Lebewesens findet seinen morphologischen Ausdruck im Zerfall; die Leiche ist der Spielball der äußeren physikalisch-chemischen Kräfte und ihre willenlose Zersplitterung hängt von den jeweiligen zufälligen Einwirkungen der letzteren ab.

Das Wesen der Assimilation, des inneren Zusammenhaltes des Lebendigen, kennen wir nicht; wir können es definieren, es an seinen Erscheinungsformen ahnen, aber nicht begreifen. Und das gleiche Unvermögen besteht der Tatsache gegenüber, daß das einheitliche lebendige Material, in welcher Form wir es auch kennen, überall die spontane Neigung zeigt, in zahllose Territorien mit selbständigen Centren zu zerfallen. Soweit der Blick in vorweltliche Zeiten zurückreicht, soweit hat diese Neigung bestanden: wir müssen mit ihr, die offenbar nichts anderes als den Effekt einer Anpassung des Kampfes des Lebendigen mit den umgebenden Kräften, eine Funktion also der letzteren darstellt, als einer gegebenen notwendigen und offenbar physikalisch bedingten, im letzten Grunde aber unverständlichen Tatsache rechnen; vielleicht werden noch einmal die durch Loeb inaugurierten Studien über die künstliche Parthenogenese auch hier Aufklärung bringen: hat doch Wilson durch den Nachweis der neu auftretenden Centralstrahlungen bei mit $MgCl_2$ behandelten Eiern gezeigt, „daß das Plasma der Eibruchstücke anfangs seiner Struktur nach in jedem Raumelement nach allen Richtungen hin gleichartig ist, während dasselbe späterhin durch die Einwirkung des Reizes an der Oberfläche der Plasmakugel auf eine dimensional orientierte Struktur umgesetzt wird" (Heiden-

hain, Plasma und Zelle, p. 302). Der „probiologische“ oben genannte Versuch der Selbstzersplitterung des auf Sodalösung schwimmenden Fetttropfens drängt sich hier ohne weiteres als Vergleich auf.

Aber mit dieser Tatsache der physiologischen gesetzmäßigen Individualisierung, der Trennung eines Ganzen in Teile, die wieder ein Ganzes werden können oder von anfang an bedeuten, mit dem Begriff der Teilung, speziell der Zellteilung setzt auch sofort unser Problem der Abschnürung ein. Mag sich ein Kugelkokkus zum Oval ausziehen und in zwei Hälften zerschnüren, mag eine Hefezelle ihre Knospe als Anfang eines neuen Individuums vorschieben, mag der Teilung des Centrosoma einer komplizierten Zelle der symmetrische Zerfall des genannten Zellinhaltes in Form komplizierter Kern- und Protoplasmateilungsvorgänge folgen — immer handelt es sich um das Prinzip der Trennung durch spontane aktive Abschnürung.

Wir vermögen die Frage nicht zu lösen, in welcher Weise vor der Abschnürung das Ganze zentralisiert, auf welchem Mechanismus das innere Gleichgewicht desselben aufgebaut war. Zwei Möglichkeiten sind denkbar: entweder gibt es ein bestimmtes Zentrum für jedes Individuum, für jede Zelle, einen „noeud vital“, wo sich „im kleinsten Punkt die größte Kraft“ sammelt; jenes unbestimmte, unserem Auge sicher für immer verschlossene Zentrum, für welches auch die kleinste „Centriole“ ein unförmlicher Panzer ist. In diesem Zentrum würde die Quelle der Kräfte zu suchen sein, welche den Leib des organischen Individuum zusammenhalten. Von ihm müßten als dem Spiritus rector die Einflüsse ausgehen, welche ihm die Substanzen, die Träger mannigfacher Einzelkräfte, wie durch magnetische Kraft heranlocken und das Einfügbare festhalten. An diesem Zentrum aber würde sich auch zuerst der Vorgang abspielen, welcher aus eins zwei macht; die Zerlegung nicht nur in zwei Centra, sondern auch in Centra, welche sich gegenseitig von einander abstoßen, nach einem Vorgang, für welchen wiederum W. Roux eine morphologische Vorstellung graphisch zu gewinnen versucht hat. — Oder, und diese schon von Virchow in den Vordergrund geschobene zweite Möglichkeit scheint mir die natürlichere: im Individuum würde das Gleichgewicht aufrechterhalten durch den gegenseitigen Austausch aller vom Einzelteil bis herunter zum Molekül ausströmenden Kräfte, wie im toten Flüssigkeitstropfen; in der Zelle wie in ihren Gruppierungen zu „Zellterritorien“ oder ihren letzten Teilformationen würde das Gleichgewicht durch das Prinzip der jedem vernünftigen Sozialismus zu Grunde liegenden Ordnung aufrecht erhalten, nämlich durch die Gleichberechtigung und das Zusammenwirken funktionell verschiedener,

aber vollwertiger und volltätiger Einzelelemente. Bei dem Zusammenschluß wie bei der Trennung der letzteren zu neuen Gruppierungen würde dann jedes einzelne eine beeinflussende Rolle mitspielen.

Es sind die alten, seit Jahrtausenden erwogenen Probleme, an denen die objektive Forschung heute wie immer Halt machen und sich mit Wahrscheinlichkeiten begnügen muß; die Gründe für die jüngst von M. Heidenhain so anschaulich dargestellte Neigung der modernen Histologie, dem morphologisch erkennbaren Einzelteil gegenüber der älteren Fassung der Lehre von der Zelle als Lebenseinheit sein Recht als selbständiges Gebilde zuzuerkennen, helfen so wenig über das eigentliche Problem hinweg wie Roux's Hinweis auf die Möglichkeit der experimentellen Teilung der individuellen „Seele". Aber wie dem auch sein möge; zur Frage der morphologisch erkennbaren Abschnürung ist es immerhin möglich, eine Reihe von Erscheinungen zur Aufklärung des Einheitlichen in dem Vorgang zusammenzustellen.

Es erscheint gegenüber der gesamten modernen Auffassung des Teilungsvorganges speziell der vollwertigen Zellteilung, fast vermessen, ganz allgemein die Frage aufzuwerfen, ob die Teilstücke des Mutterelementes sich völlig gleichwertig sind. Und doch berührt diese Frage ein Prinzip, welches m. E. von großer Bedeutung für das Verständnis der Abschnürung ist. Wenn wir in der Ausstoßung unbrauchbarer Teile, in der definitiven Dissimilation den Ausdruck der allerschärfsten Abschnürung, der Trennung des Lebenden vom Toten, erblicken, so liegt der Gedanke nahe, daß auch alle anderen Formen der aktiven Trennung auf einer funktionellen Differenz des Mutterkörpers gegenüber den Teilprodukten beruhen könnten; es wäre möglich, daß auch die Teilung eines lebendigen Ganzen in zwei Teilstücke im Grunde nichts anderes wäre als eine Ausstoßung eines Teils aus dem ganzen auf Grund funktioneller Spannungsdifferenzen, — selbst dann noch, wenn die Teilungsprodukte, etwa die Tochterzellen, sich morphologisch absolut ähnlich sähen. Ein Mittelglied zwischen der Ausstoßung des ganz Unbrauchbaren und der Teilung etwa einer Zelle in zwei anscheinend gleiche Individuen kennen wir in der Form hochwertiger Ausstoßungsprodukte bestimmter Zellen: die Kraftwirkungen, welche wir speziell von den Fermenten, den serologischen Komplementen u. ä. ausgehen sehen, sind gewiß den „Lebenskräften" nahestehend, und zwischen den morphologisch nachweisbaren Sekretionsprodukten der Zellen bestehen so bedeutende Unterschiede ihrer chemischen Konstitution, oder des Maßes ihrer chemischen Verwendbarkeit für lebendes Material, daß bei diesen Produkten von einer Stufenleiter der Abschnürungsprodukte

vom niedrigsten bis zum hochwertigsten gesprochen werden kann. Abschnürung ungleichwertiger aber lebensfähiger Teilprodukte von einem Mutterorgan ist fernerhin in der Kette der Lebewesen nichts seltenes, und an den Zellen der höchstorganisierten Lebewesen kommen Abschnürungen wenigstens von morphologischer Größendifferenz vor. Freilich ist es sehr schwer, an diesen Objekten einen Anhalt für die weitere Lebensfähigkeit, für die etwaigen Differenzen der Lebenskraft der Teilstücke zu gewinnen; und es ist nur im allgemeinen wahrscheinlich, daß die morphologische Unvollkommenheit jugendlicher Anfangsstadien noch nicht den Ausdruck für eine definitive Minderwertigkeit gibt, daß vielmehr eine Weiterentwickelung auch des kleinen Teilstücks, der Sprosse, zum vollreifen Individuum auch hier möglich ist.

Im Hinblick auf diese Verhältnisse erscheint es mir nicht undenkbar, daß auch zwischen den scheinbar so vollkommen gleichen Tochterzellen einer mitotisch zerfallenen Mutterzelle Differenzen bestehen; Differenzen etwa in dem Sinne, daß die eine Zelle als ein Ausstoßungsprodukt der anderen gelten könnte. Der Prozeß der Mitose und der symmetrischen Teilung der zugehörigen Protoplasmen ist ja freilich ein anscheinend gewichtiges Argument gegen die Annahme einer Ungleichheit. Aber ist denn ein doch immerhin grobes anatomisches Verhalten ein absoluter Beweis für die Identität der Teilstücke von ihrem ersten Beginn an? Können wir den Ganglienzellen, die sich morphologisch so ähnlich sehen wie ein Ei dem anderen, ansehen, welche funktionelle Differenzen in ihnen schlummern? Ich möchte an dieser Stelle auf eine besondere, m. E. sehr beachtenswerte Tatsache hinweisen. Ich habe schon bei einer früheren Gelegenheit [1]) darauf aufmerksam gemacht, daß auch im höchstentwickelten ausdifferenzierten Organismus unter dem Vorgang typischer Mitosen sich Teilungen abspielen, bei denen eine Ungleichheit der Tochterzellen unverkennbar ist. Ich habe damals besonders auf die m. E. inäqualen Teilungen der Zellen in den Keimcentren der Lymphdrüsen und im Oberhautepithel hingewiesen. In den Lymphdrüsen entwickeln sich die sog. Lymphogonien offenbar und notwendig zu zweierlei Zellformen, dem auswandernden Lymphocyten und der an Ort und Stelle zurückbleibenden Schwesterzelle, welche sich wieder zur Lymphogonie ausbildet. Ohne die Annahme dieses Vorgangs ist m. E. die Existenz und die Größenschwankung der Keimcentren einer Lymphdrüse unverständlich. Ich habe die entstehenden jungen Zellen mit den Differenzen der Geschlechter verglichen: die männliche Zelle zieht hinaus, den Auf-

1) Über physiologisches und pathologisches Wachstum. Berl. Kl. Wochenschr. 1905, 36, 37.

gaben des funktionellen Lebens entgegen, die weibliche bleibt zurück, um von neuem dem Teilungsvorgang entgegenzureifen.[1]) Ein ähnliches Verhältnis findet sich beim Oberhautepithel: die oberen Zellen werden ausgestoßen und zu Horn umgewandelt; ein solcher geregelter, materialverbrauchender Vorgang würde unmöglich sein, wenn nicht für beständige Regeneration gesorgt wäre, und es ist wahrscheinlich, daß die dem Bindegewebe benachbarten tiefen Zellenlager den zurückbleibenden Tochterzellen entsprechen, welche sich eben wieder zum Teilungsvorgang vorbereiten. Diesen Beispielen möchte ich noch die Abschnürung der Spermatozoen in gleichem Sinne anfügen. Sie entstammen einem Epithel, dessen Mutterzellen immer von neuem die spezifischen Zellen liefern, aus deren Zerfall sich die für die Auswanderung bestimmten Samenfäden entwickeln; gewiß darf dieser Prozeß als eine inäquale Teilung aufgefaßt und in mancher Beziehung dem analogen Vorgang der Ausstoßung der Richtungskörperchen aus der Eizelle zur Seite gestellt werden. –

Was aber für die genannten Organe gilt, das mag mehr oder weniger auch für alle gelten, in dem Maße wie sie einer physiologischen Regeneration fortwährend bedürfen. Ich glaube aus diesem Verhalten schließen zu dürfen, daß die normale Mitose kein Ausdruck dafür ist, daß die Tochterzellen auch von Anbeginn gleichwertig sind und bleiben. Fassen wir diesen Vorgang in die Form, daß die Mutterzelle eine andersartig funktionierende, eine Sohneszelle, ausgestoßen habe (unter dem histologischen Bilde der Mitose), so würde hierin nichts gegen die Tatsachen sprechendes liegen. Diese Fassung aber würde für die Teilung der Zellen die Möglichkeit der Auffassung einschließen, daß bei jeder Teilung, auch bei der kompliziertesten Form der Mitose, eine inäquale Beschaffenheit der Teilprodukte vorliege, möge sie auch nur in dem Unterschied von Alter und Jugend, nur darin bestehen, daß zeitweise eine Differenz der Wachstumsenergie zwischen den auswachsenden vordrängenden jugendlichen und den vorhandenen mütterlichen Elementen besteht. Auch die Pluralität der Mitosen würde sich dieser Anschauung einfügen können und nicht etwa, wie es leicht erscheint, im Widerspruch zu ihr stehen: ist doch auch die symmetrische oder asymmetrische Pluralität ein später Effekt der Centriolenteilung,

---

1) Ich verzichte an dieser Stelle darauf, weitere Erörterungen an diesen Wachstumsvorgang anzuknüpfen; nur auf die interessante Störung des Prozesses bei der Geschwulstbildung, nämlich die diffuse Verbreitung der Lymphogonien im ganzen Lymphdrüsengebiet und ihr numerisches Überwiegen im Lymphosarkom möchte ich, als auf ein für die Geschwulstlehre sehr bedeutungsvolles Bild, hinweisen.

diese aber offenbar, wie schon oben bezüglich der Wilson'schen Untersuchung gesagt wurde, von chemisch-physikalischen Differenzierungen abhängig, welche zeitlich aufeinander folgen und sich erst nachträglich zn einem symmetrischen Gleichgewichtszustand ausgleichen.

Auf die Bedeutung dieser Auffassung für die Entwicklungsmechanik, namentlich der jüngsten Embryonalstadien brauche ich kaum hinzuweisen. Deutliche Beweisstücke würden uns, aus diesem Forschungsmaterial entnommen, die ersten Teilungen der ausgestoßenen Eizelle liefern; die morphologischen Differenzen der Polkörperchen und des der Befruchtung entgegengehenden Eies sind so klar wie ihre funktionellen Differenzen, und doch geschieht die Ausstoßung der ersteren auf mitotischem Wege. Aber auch die Symmetrie der Mitosen bei den ersten Eifurchungen würde kein Gegenbeweis gegen die Auffassung von der funktionellen Differenz der Teilstücke sein. Nicht nur die Entdeckung Roux's von der Entwicklung des Hemiembryo nach der Zerstörung der einen der beiden ersten Furchungszellen läßt sich in diesem Sinne verwerten, sondern auch die scheinbar entgegenstehenden Befunde der theoretisch auf anderem Boden stehenden Forscher (Hertwig, Driesch u. a.), daß nämlich die zersplitterten Zellen der ersten Furchungsstadien weiterhin im stande sind, sich zu vollen Embryonen zu entwickeln. Denn an der Minderwertigkeit dieser Vollembryonen trotz ihrer proportionierten Gestalt gegenüber der aus der ungestörten Entwicklung hervorgehenden kann ja nicht gezweifelt werden: ihre geringere Größenentwicklung ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß eben doch das Teilprodukt, die abgesprengte Furchungszelle, nicht die volle „prospektive Bedeutung" besitzt wie sie dem Mutterelement zukommt. Die funktionelle Differenz ist vorhanden, wenn sie sich auch nur etwa auf eine gewisse Abschwächung, oder etwa nur darauf beschränkte, daß die Teilprodukte sich zu einander verhielten wie zwei Spiegelbilder, oder etwa wie die rechtsdrehende zur linksdrehenden Weinsäure.

So würde in unserer Auffassung die ausgedehnteste Form der Mosaiktheorie Roux' eingeschlossen sein; sie würde den Vorgang der „Erbungleichheit" im Sinne Weismann's als den einzigen anerkennen und die von ihm als gleichberechtigt anerkannte scheinbare „Erbgleichheit" der meisten Teilungsvorgänge nur als den Ausdruck einer quantitativ so geringen Differenz der Teilstücke ansehen, daß am Einzelobjekt zunächst der morphologische Nachweis der tatsächlich vorhandenen potentiellen Unterschiede nicht gelingt. Sie würde in diesem Sinne in vollem Gegensatz zu Hertwig's Anschauung von der absoluten Erbgleichheit sämtlicher Teilungs-

vorgänge stehen. Andererseits läßt sie die Möglichkeit einer Weiterentwicklung der Teilstücke zu dem Mutterelement auch potentiell gleichen Gebilden zu.

Die Fassung: „keine Zellteilung ohne Differenzierung" macht vor keinem Stadium der Entwicklungsgeschichte Halt. Ihr zufolge setzt der Differenzierungsprozeß nicht etwa in gewissen Perioden der embryonalen Entwicklung — wer hat solche jemals beobachtet? — schubweise[1]) ein, etwa um besondere Organ- oder Gewebeanlagen zu erzeugen, sondern er begleitet die Entwicklung des zusammengesetzten lebenden Individuums von Anfang bis zu Ende — möge das Ende in einer Umwandlung zu Unbrauchbarem, oder in einer „Opisoplasie", einer Steigerung bis zur Neuvollendung eines generationsfähigen Materials bestehen.

Die Einheitlichkeit dieser Auffassung für die Entwicklungsgeschichte hat gewiß etwas Befriedigendes. Aber sie erstreckt sich auch, wenn man jenen Satz ganz im allgemeinen zuläßt, auf alle Abschnürungsprozesse von der Sekretion der niedrigst stehenden ausgenutzten Produkte an bis zur Abstoßung des höchstentwickelten jugendlichen Organismus. Diese Einheitlichkeit ergibt sich ohne weiteres, wenn man in dem Vorgang der Abschnürung ganz allgemein den Ausdruck einer Trennung funktionell ungleichwertiger Teile voneinander erblickt. Das Individuum muß auf voller Einheitlichkeit seiner gesamten Teile, auf einem absoluten Einklang bestehen; treten irgendwelche Kräfte hervor, welche derselben zuwiderlaufen, so schließen sich die Teile je nach der Eigenart der vorhandenen Kräfte zusammen, in dem Sinne, wie es die Mitose und die achromatische Strahlung für die Centrosomenteilung vorbildlich versinnlicht — und in diesem Zusammenschluß des Zusammengehörigen, dieser Polarisation liegt gleichzeitig der Grund für die morphologische Trennung des Ungleichartigen.

In dieser Darstellung — darauf sei noch einmal besonders hingewiesen — spielt die Frage, ob die Teile, welche ausgestoßen werden, für ein bestimmtes Ganzes, etwa die Zellkolonie eines Gesamtindividuums, minderwertig oder hochwertig sind, keine Rolle; es ist nur die Differenz zwischen den einzelnen Elementarteilen der sich teilenden Masse im Augenblick der Teilung maßgebend, nicht die Bedeutung der Teilstücke für die Aufgaben ihrer späteren Zukunft.

---

1) In gleichem Sinne hat sich R. Meyer geäußert: „die Entwicklung geschieht nicht stoßweise, sondern unaufhörlich fließend; es giebt darin keine Stadien, keine Differenzierungsstufen, keine abgeschlossenen Perioden".

Die Hauptschwierigkeit, welche sich der Behauptung, daß jeder Zellteilung eine Differenzierung der Teilstücke zu Grunde liege, entgegenstellt, ist die Tatsache, daß endlose Reihen von Generationen bestimmter Zellstämme entstehen können, ohne eine erkennbare Differenz der Einzelindividuen aufzuweisen: so bei Bakterienkulturen in günstigen Nährböden, oder bei Gewebewucherungen durch chronische Wachstumsbegünstigungen, etwa Granulationswucherungen des Bindegewebes u. a. Die notorischen Degenerationen der Bakterien bei langen Züchtungsreihen können wahrscheinlich ganz generell durch geeignete Verbesserung der Lebensbedingungen (Tierpassage) vermieden werden. Somit muß der Schluß gelten, daß das Teilstück im allgemeinen die Fähigkeit besitzt, sich zur gleichen Vollwertigkeit wie die Mutterzelle heranzubilden. Die äußeren Bedingungen im weitesten Sinne sind es, mögen sie nun in allgemeinen in den Stoffwechsel begünstigenden Vorgängen der Temperatur, der Nahrungszufuhr, der Druckverhältnisse u. ä., oder bei zusammengesetzten Organismen außerdem in bestimmten funktionellen Korrelationen zu Nachbarelementen bestehen, welche entweder diesen Zustand der vollen Ausgestaltung nach einer bestimmten Richtung hin veranlassen, oder den Grund einer bestimmten äußerlich irgendwie sich markierenden dauernden Differenzierung abgeben. Die Erhaltung der Artgleichheit für längere oder kürzere Zeiträume — die zeitliche Ausdehnung ist hierbei durchaus unwesentlich — ist nur ein besonderer Fall, eine besondere Funktion der auf das lebende Material einwirkenden, allgemeinen Konstellationen. Aber in diesem Zugeständnis an die Lehre von der Epigenese liegt noch nicht eingeschlossen, daß nicht im Augenblick der Teilung selbst innere Differenzierungen zwischen den Teilstücken vorhanden waren, welche eben die Differenzierung veranlaßten. Der Schlußeffekt eines beständigen Zusammenwirkens der ererbten Lebensspannungen (die ja auch einmal durch äußere Momente ihre spezifische Form erhielten) und der accidentellen Ereignisse besteht eben in der Entwicklung so bedeutender Ungleichwertigkeiten im inneren Kräftespiel des lebendigen Ganzen, daß die gegenseitige Abschnürung des gegensätzlich gewordenen in irgend einer einfachen oder komplizierten Form erfolgt; ob dabei räumliche Ursachen in dem Sinne, daß bestimmt gelagerte Teilchen durch die Richtung des eindringenden Reizes etwa früher als andere verändert werden, mitspielen, entzieht sich einstweilen jeder Vermutung.

Suchen wir nach einem Ausdruck für das grundlegende Wesen der die Zellteilung veranlassenden Differenzierung, so ist er vielleicht in der Definition gegeben, daß diese Differenzierung die Entstehung eines Materials bedeutet, welches für die

Einzelexistenz des Mutterkörpers keine unmittelbar lebenswichtige Bedeutung besitzt. Aber hierin liegt noch nicht ausgesprochen, daß das abgetrennte Teilstück nicht noch wieder eine Beziehung zu dem Mutterkörper erhalten könnte; die räumlich getrennten Elemente können in funktionelle Korrelationen treten, für deren Übertragung mannigfachste Wege offen stehen. Hierin liegt die Grundlage für die Möglichkeit der Bildung der zusammengesetzten Organismen mit ihren Gewebegruppen. Die Einzelzellen schließen sich innerhalb bestimmter Verwandtschaftsgrade zu Gruppen zusammen, in denen jede der anderen das Gleichgewicht hält, gerade wie in der Einzelzelle selbst sicher verschiedene chemische Elemente sich gegenseitig im Kräfteaustausch befinden und sich gegenseitig zusammen halten. So vereinigen sich die verschiedenen Drüsenzellen einer Magendrüse zu einem einheitlichen Organ, so auch die differenten Zellen eines volldifferenzierten Drüsenepithels mit ihren Ausführungsgangepithelien. Bei der Organbildung tritt deutlich hervor, daß *gewisse* Differenzen der Einzelelemente einen im funktionellen Interesse liegenden räumlichen Zusammenschluß nicht ausschließen, also eine Abschnürung bei diesen komplizierteren Elementen nur *bedingt* zur Ausbildung gelangt. Wir dürfen annehmen, daß ein gewisser Grad gegenseitiger Anziehung zwischen derartigen Elementen bestehen bleibt — kennen wir doch in der Vereinigung des Eies und der Spermazelle ein ausreichend eindrucksvolles Beispiel von der Kraft, mit welcher bisweilen sogar die gegensätzlichsten Elemente sich suchen und vereinigen. Nur unter dieser Voraussetzung ist auch die *Organabschnürung* als der Ausdruck einer Differenzierung aufzufassen, als eine Trennung ungleich gewordener Elemente, von denen das eine für die Weiterexistenz des anderen oder wenigstens für dessen funktionelle Höchstausbildung hemmend geworden ist. Mit dieser Trennung braucht nicht eine Verschlechterung der Existenzmöglichkeiten für jedes einzelne Territorium einzutreten: die Trennung ist wohl in den meisten Fällen nichts anderes als eine, jedes derselben begünstigende Anpassung an die lokalen Bedingungen im Kampfe um den Reiz. Ebenso ist das abgeschnürte Material wohl für das Muttergewebe im engeren Sinne funktionell minderwertig geworden, braucht es aber keineswegs *für das Ganze* zu sein, sondern kann für dieses sogar besondere Bedeutung gewinnen.

Verfolgen wir die Frage, wie weit das Prinzip der Inäqualität auch die physiologischen Abschnürungen der Gewebe voneinander bedingt, so würde die Vorfrage zunächst wiederum lauten, welche Momente überhaupt die Einzelteile eines Gewebes zusammenhalten. In dieser Beziehung konstatieren wir die erheblichsten Unterschiede

zwischen den einzelnen Gewebearten. Unverkennbar bringen die spezifischen Funktionen derselben es mit sich, daß den Einzelzellen eine bald mehr bald weniger ausgeprägte Selbständigkeit zukommt. Die Korrelationen zwischen den Zellen der verschiedenen Gewebe sind so verschieden stark, wie die Korrelationen der verschiedenen Gewebearten untereinander. Die Lymphocytenzelle hat eben eine andere Lebensaufgabe und demgemäß eine andere Bewegungsfreiheit, wie die Deckepithelzelle; Anpassungen an die lokalen Erfordernisse sind es, welche der Differenz der Gewebearten in dieser Beziehung zugrunde liegen. Wir werden für unsere Erörterungen diejenige Gewebeart, bei denen die innere Beziehung der Einzelelemente am leichtesten zu erkennen ist, das Epithel, zugrunde legen.

Unverkennbar sind die altruistischen Beziehungen der Epithelzellen außerordentlich innige. Sie äussern sich in dem engen Zusammenhalt, den sie überall, mit Hülfe besonderer mechanisch wirksamer Apparate, wie der Epithelfibrillen der Oberhaut, oder auch ohne einen solchen bewahren. Jede Wundheilung, aber auch jede embryonale „Nahtbildung“ lehrt deutlich, wie gleichartige Epithelzellen sich suchen und wie durch magnetische Kraft zu einander gezogen werden, um dann gemeinsam die Decke für das zu überkleidende Organ zu bilden. Der Zusammenhang bleibt immer gewahrt, wenn auch ein noch so starker Verbrauch durch Abstoßung u. s. w. die beständige Gefahr der Lückenbildung mit sich bringt. Alle pathologischen Wucherungsformen des Epithels tragen diesen Stempel der inneren Correlation bis zu jenen merkwürdigen Formen erbsengroßer Blasenbildungen, die ich vor Jahren bei einem Magencarcinom zu Hunderten frei in der Pleuraflüssigkeit schwimmend fand und als selbständiges blastulaartiges Epithelwachstum ohne Beeinflussung durch bindegewebiges Stroma deuten konnte.[1]) Die innere Correlation, welche das flächenhafte Zusammenkleben der Epithelien mit sich bringt, ist eine physiologische Notwendigkeit, erworben im Kampfe um das Dasein. Würde ein Element sich aus Gründen des Erlahmens seiner Lebenskraft oder der Differenzierung zu anderen Aufgaben diesem Altruismus entziehen, so erfolgt die Abschnürung. Denn es ist nichts anderes als ein Abschnürungsvorgang, wenn die Becherzelle ausgestoßen wird, oder eine erkrankte, nekrotisierte Epithelpartie der Abstoßung anheimfällt. Der Vorgang kann nur so verstanden werden, daß neben dem fremdgewordenen Element und an ihm vorbei die gleichartigen und gleichwertigen Elemente sich mit einander, bisweilen großen mechani-

1) Deutsch. Arch. f. klin. Medizin 64. 1899.

schen Schwierigkeiten zum Trotz, verbinden, und ihre Verbindungen mit jenem lösen. Diese Abschnürung ist ein etwas stärkerer Prozeß als die Sekretion bestimmter Zellprodukte, aber im Grunde doch mit ihr identisch.

Aber diese Abschnürung vollzieht sich auch an Elementen, welche für den Organismus weiterhin verwendet werden sollen, ja sogar zu höchster Entwicklung gelangen, und zwar in der Form organbildender Aussprossungen: sehr natürlich ist die Richtung dieser im Gegensatz zu den Abschnürungen des unbrauchbar gewordenen im allgemeinen nicht nach außen sondern nach innen, dem Strome entgegen, gerichtet. Offenbar spielt sich der Prozeß in der Weise ab, daß gewisse zusammengehörige Elemente, in welchen sich bestimmte Differenzierungen vorbereiten, eine innigere Beziehung unter einander als gegenüber den Restzellen des Muttergewebes entfalten. Diese innigere Beziehung veranlaßt ihre Vereinigung, ihren Zusammenschluß zu einer mehr oder weniger auf den engsten Raum, die Kugel, sich zusammendrängenden Gruppe; ebenso bilden die Zellen des Muttergewebes unter sich ihren Zusammenschluß. Je vollkommener die Differenzierung, um so totaler wird der Abschluß werden. Demgemäß entwickelt sich auch ganz natürlich, im Anschluß an den epithelialen aktiven Abschnürungsvorgang, eine sekundäre Umkleidung des abgeschnürten Materials mit einer Bindegewebezone, welche das Bild der Abschnürung vollkommen werden läßt; diese Umkleidung setzt mit dem Augenblick, in welchem die Abschnürung sich einleitet, ein, und ist mit dem Augenblick, in welchem jene vollendet ist, abgeschlossen.

Die Beziehung des Epithels zum Bindegewebe ist für die Auffassung des ganzen Vorgangs von so besonderer Bedeutung, daß ihr an dieser Stelle noch einige Worte gewidmet werden müssen. Es scheint mir unfraglich, daß in allen epithelialen Organen dem Bindegewebe bei den normalen Entwicklungsprozessen niemals eine führende Rolle zukommt, sondern daß dasselbe immer nur secundär in Wucherung wie im Schwund dem Epithel sich anschließt.

Ich habe dieser Frage bereits bei einer früheren Gelegenheit meine Aufmerksamkeit gewidmet[1]) und halte jenes Prinzip für richtiger als den Ribbert'schen Gedanken der sogenannten „fibroepithelialen“ Wucherung, welcher in der Annahme eines gleichwertigen Erregungszustandes der beiden sich gegenüberstehenden Komponenten gipfelt.

1) Festschrift für J. Orth. 1900. Zur Histologie der fötalen Mamma etc.

Es handelt sich m. E. bei dem Zusammenwirken zweier Organelemente an irgend einer Stelle des Organismus um die Frage, welchem von beiden die an dieser Stelle wichtigere, maßgebendere Funktion zukommt. Und in dieser Richtung scheint mir die Differenzierung des Epithels zu mechanisch oder chemisch schützenden, secernierenden, den Kampf mit der Außenwelt aufnehmenden Elementen das Höhere darzustellen gegenüber der Bedeutung des Bindegewebes, die doch nur in der Vorbereitung und Erhaltung eines mechanisch gesicherten Lagers und in der Erleichterung einer geregelten Ernährungszufuhr für die Parenchymelemente besteht. Demgemäß sehen wir in den verschiedenen epithelialen Organen das Bindegewebe in den mannigfachsten Variationen, und seine Schicksale folgen denen des Parenchyms. In einer Mamma, welche sich zur Sekretion anschickt, kann doch der Reiz hierfür ganz sicher nur im Epithel selbst einsetzen; die mächtige Umwandlung des Bindegewebes in der mamma lactans wird niemand als den primären Vorgang, als die Ursache der Lactation ansehen. Welcher Art der unmittelbare Connex der beiden Zellenarten ist, das entzieht sich heute noch einer sicheren Bestimmung. Unzweifelhaft kommen, namentlich an Stellen, welche mechanischen Läsionen besonders stark ausgesetzt sind, unmittelbare, morphologisch nachweisbare Übergänge der beiden Zellenarten bezw. ihrer Produkte vor: so konnte ich an den Haftzotten der Froschzehen eine direkte Fortsetzung der hier einfach und stark gebauten Epithelfibrillen in die senkrecht gegen sie aufsteigenden Bindegewebefibrillen erweisen, und habe auch an menschlichem Material, namentlich gewuchertem Epithel, bisweilen trotz der sehr großen Schwierigkeit der Färbung und Beurteilung dieser Übergangsstellen, die sichere Überzeugung vom Vorkommen solcher direkten Verbindungen gewonnen.[1]) Aber solche morphologischen Nachweise, welche nicht auffälliger sind als etwa die Existenz der Epithelmuskelzellen bei Plathelminthen, sind sicher in den meisten Fällen gar nicht notwendig zur Annahme korrelativer Beziehungen, da ja die wenigsten epithelialen Organe eine unmittelbare mechanische Sicherung gegen abscherende Kräfte in dem Maße nötig haben, als es gerade beim Oberhautepithel der Fall ist. Eine direkte morphologisch erkennbare Verbindung scheint mir nicht als unumgängliches Postulat gefordert werden zu können, wenn es sich darum handelt, bestimmte Korrelationen zu erweisen — gibt es doch unzweifelhafte chemische Korrelationen im Organismus genug, bei denen die betreffenden Organe weit auseinander gelegen sind

1) Naturforscherversammlung in Wien 1904; pathol. Sektion.

und nur auf dem Wege der Flüssigkeitsbewegung miteinander in Beziehung stehen. Wichtiger ist der Nachweis, daß der Entwicklung eines bestimmten epithelialen Organs, wo dasselbe auch sich entwickeln möge, eine spezifische Stromaanlage folgt. Können Drüsenversprengungen, wie z. B. die der Mamma, hier nicht voll beweisend angeführt werden, weil der Einwurf, sie entwickelten sich auf einem bestimmt disponierten Boden (Milchleistenregion), möglich bleibt, so möchte ich hier wenigstens auf das Verhalten versprengter Lungenanlagen hinweisen, welche fern von der Arteria pulmonalis und ohne jede Verbindung mit ihr einen so gewaltigen Einfluß auf die Zirkulation ausüben, daß sie sich aus jeder beliebigen Arterie (Aorta, Zwerchfellsarterie) einen ganz unverhältnismäßig großen Stamm als eine Art Ersatz für die fehlende Art. pulmonalis ausbilden.[1]) In diesem Sinne deute ich auch die bekannten eigentümlichen Schleimhautwucherungen bei sogenannten Adenomyomen des Uterus oder bei einfachen Drüsenverlagerungen im Uterus: die Epithelien werden hierbei m. E. allein „verlagert", bezw. sie wuchern selbständig vor; wo sie aber hinkommen, da rufen sie sich durch den von ihnen ausgehenden Reiz aus jedem beliebigen Stromagewebe das spezifische Uterusmucosagewebe hervor. Ich gehe so weit, eine Differenz des Uterus (Cervical-)epithels gegenüber dem Vaginalepithel in dieser Beziehung anzunehmen und zwar auf Grund der Beobachtung R. Meyers, derzufolge eine übermäßige embryonale Entwicklung des Cervicalepithels („embryonale Erosionen") mit übergroßer Portioentwicklung vergesellschaftet ist, während bei übermäßiger Entwicklung des Vaginalepithels (Vordringen in den Cervicalkanal) er Cervix hypoplastisch, d. h. mehr vaginaartig erscheint; das Cervicalepithel bildet sich eben die Portiowand, das Vaginalepithel die Vaginalwand ihren spezifischen funktionellen Zielen gemäß aus.

Welche Rolle diese Auffassung für die Deutung aller zusammengesetzten Geschwülste, so namentlich auch der Teratome und Teratoide spielt, ist klar: der Ausbau der Dermoidcyste u. s. w. hängt m. E. wesentlich von den altruistischen, gewebeformierenden Einflüssen der Epithelien, nicht von der „gemeinsamen Versprengung" verschiedener Gewebekeime ab. Es würde zu weit führen, auf diesen wichtigen Gesichtspunkt näher einzugehen, sodaß ich mich damit begnüge, ihn wenigstens als einen der gegenwärtig allgemein angenommenen, auch von R. Meyer vertretenen Lehre, widersprechenden angedeutet zu haben.

1) Verhandl. d. D. path. Gesellsch. IX. 1905, pag. 211.

Suchen wir nach dieser Abschweifung nach Objekten epithelialer Abschnürungen, deren letzter Grund in der funktionellen Differenz des abgeschnürten Teils vom Mutterorgan liegt, so bildet wohl das glänzendste Beispiel die Abschnürung des menschlichen Embryo von der Keimblase selbst. In dieser Beziehung kann ich auf eine eigene Erfahrung verweisen, welche den bisherigen Andeutungen des Vorgangs durch Eternod, Marchand u. A. eine ganz sichere Stütze gibt. Bei dem sehr jungen menschlichen Ei, welches ich in einer Serie untersuchen zu können das Glück hatte, habe ich den unzweifelhaften Nachweis gebracht, daß der Embryo nichts anderes als eine Abschnürung einer Stelle des Chorionektoderms ist. Dies letztere bildet offenbar in der allerfrühesten Periode eine Zellmasse, welcher sich das Chorionmesoderm anlegt. Während nun ein hochgradiges Ödem des letzteren das ganze Ei zu einer blasigen Höhle anschwellen läßt, wird ein Teil des Ektoderms in Form einer wohl ursprünglich soliden Zellmasse im Innern dieser Höhle als Zapfen festgehalten. Der Zapfen hängt durch einen Epithelstrang mit dem Oberflächenepithel zusammen; indem letzterer sich aushöhlt, wird er zur Markamnionhöhle des aussprossenden Embryo. Je weiter nun aber der Embryo sich entwickelt, um so dünner wird der Epithelstreifen in dem sich nun immer stärker entwickelnden Bauchstrang, dessen Centrum er bildet. Er schnürt sich los, nicht durch von außen eindringende Kräfte des Mesoderms, sondern offenbar ausschließlich weil die innere Differenz des Embryonalmaterials gegenüber den Zellen des Chorionektoderms es verlangt. Für diese Anschauung kann ich als Beweis anführen, daß in meiner Serie gerade an der Stelle, wo der Strang nur noch einzellig ist, also unmittelbar vor der Abschnürung steht, eine Mitose der Epithelzellreihe vorliegt: wäre diese Stelle mechanisch gedehnt, läge etwa eine passive Abschnürung durch das Mesoderm vor, so würde ein Druckschwund der Epithelzellen, nicht aber gerade ein Wucherungsbild an dieser Stelle zu erwarten gewesen sein.

Aber wir brauchen die Beispiele der Abschnürung wegen einer Differenzierung nicht an so seltenen Objekten zu suchen. Die embryonalen Entwicklungsvorgänge sind reich an Beispielen für selbständige Abschnürungen, deren Ursache nur in inneren Differenzierungen gefunden werden kann. Die Trennung der Keimblätter, die einzelnen Organabspaltungen sind gewiß der Ausdruck eines inneren Zusammenschlusses zusammengehöriger Elemente, bei denen äußere Einwirkungen nicht in Frage kommen: können sie sich doch sogar nach Drieschs merkwürdigen Versuchen auch nach schweren mechanischen Störungen noch programmmäßig durch nachträgliche Selbstordnung voll-

ziehen. Die Abschnürungen des Wolff'schen Gangs vom Oberhautepithel, die Trennung des Wolff'schen vom Müller'schen Gang ist noch jüngst von R. Meyer als ein Effekt des Eindringens vom Bindegewebe zwischen die Epithelien gedeutet worden: m. E. kann hier nur von einer primären funktionellen Differenzierung der betr. Epithelarten die Rede sein, welcher sich dann im obigen Sinne die Bindegewebeumhüllung secundär anschloß.

Weiterhin liegt es wohl nahe, an dieser Stelle der Abschnürung großer Organe, wie z. B. der Lungenanlage vom Ösophagus, der Leberanlagen vom Duodenum, oder kleiner Teilstücke, wie z. B. der epithelialen Abschnürungen innerhalb der Thyreoidea oder der Thymus zu gedenken. Auch hier wieder gilt die Beziehung zum Bindegewebe. Wo die Abschnürung des Epithels eingetreten ist, da erfolgt auch die Produktion des zugehörigen Stromas; ohne das Epithel bleibt sie aus. Die Königsberger pathologische Sammlung enthält ein sehr seltenes Präparat, nämlich einen Thorax mit angeborenem Totaldefekt der einen Lunge: von einem mesodermalen Bindegewebe, welches sich etwa trotz des Fehlens des Epithels auf Grund eigener embryonaler Wachstumsenergie in der Form eines Lungenstroma entwickelt hätte, war keine Andeutung zu sehen. Ebendaselbst habe ich einen Totaldefekt der Thyreoidea[1]) sowie einen einseitigen Defekt desselben Organs beobachten können: beidemale war der Raum, der von der Drüse hätte eingenommen werden müssen, total leer, ohne Andeutung einer spezifischen Stromaanlage — der gleiche Befund, wie wir ihn bei der Agenesie der Nieren oder irgend eines anderen Organs, bei dem die eigentliche Defektbildung dem Ausfall des Epithels zuzuschreiben ist, regelmäßig beobachten. Umgekehrt aber erfolgt in den reifenden Organen, wie gerade in der Thyreoidea, wieder eine Weiterabschnürung bestimmter Zellgruppen und Umhüllung derselben mit dem charakteristischen gefäßreichen Stroma: daß hier eine besondere Folgeerscheinung der einsetzenden Funktion vorliegt, das scheint mir aus dem Gegensatz hervorzugehen, welchen eine lebhafte Wucherung desselben Organs unter pathologischen Bedingungen, nämlich bei der Struma des Morbus Basedowii erzeugt, und der in dem Ausbleiben der charakteristischen Kugelabschnürung, sowie dem Ausbleiben nennenswerter Colloidproduktion seinen mikroskopischen Ausdruck findet. Und dürfen wir in der Abschnürung der Thyreoidealblasen einen Prozeß erblicken, der der vorgängigen inneren Differenzierung zu funktionell hochwertigen Epithel-

1) Beschrieben von Ungermann, Virch. Arch. 187, I, 1907.

formationen entspricht, so bildet die Abschnürung der Hassal'sche Körperchen von den primären Drüsengängen der Thymusanlage anscheinend ein Beispiel für eine Trennung dem Untergang geweihter, d. h. also doch wohl funktionell minderwertiger Elemente von den noch funktionell wertvolleren; sehen wir doch die großen lymphocytenhaltige, so oft absceßähnlichen Spalträume der Thymus, deren funktionelle Bedeutung kaum abgeleugnet werden kann, in der Blütezeit der Drüse von jenem Drüsengangepithel voll ausgekleidet, so daß wir diesem eine vollwertige Funktion zuerkennen müssen.

Endlich sei hier noch der Abschnürung der Keimfollikel von den Pflüger'schen Schläuchen im Ovarium als eines naheliegenden, typischen Paradigma gedacht. Wer würde bei derselben es wagen, dem Eindringen des Bindegewebes eine maßgebende Rolle für diesen Vorgang zuzuschreiben? Keine andere Erklärung ist denkbar, als daß die Trennung der zukünftigen Eizelle und ihrer zugehörigen Follikelepithelien sich vollzieht, weil sie funktionell von dem übrigen noch unentwickelten Material des Pflüger'schen Schlauches different geworden sind.

Von der Betrachtung dieser Organe mit vollkommener Abschnürung gelangen wir zu der Erörterung derjenigen, welche mit dem Mutterepithel noch durch besondere Zwischenglieder, die Ausführungsgangepithelien, dauernd verbunden bleiben. Die Abschnürung ist keine vollkommene geworden. Aber sollte die Existenz jener Übergangsepithelien, wie z. B. der kurzen Ausführungsgänge der Talgdrüsen, ein Gegenbeweis gegen die allgemeine Annahme sein, daß einer Abschnürung eine funktionelle Differenz zugrunde liege? In dieser Annahme liegt ja noch nicht ausgesprochen, daß jede funktionelle Differenz auch eine totale Abschnürung zur Folge haben müsse. Es ist sehr wohl möglich, daß Abstufungen der Differenzierung in einem Maße vorliegen, welches eine dauernde Verbindung der einzelnen Zellenformen untereinander dauernd ermöglicht, wenn sie sich auch gradatim unähnlicher werden, so daß die Beziehungen des Mutterepithels zum Endorgan, so z. B. der äußeren Haut zum Endbläschen der Mammadrüse, morphologisch nicht mehr erkennbar sind. Tatsächlich kennen wir Zustände morphologischer Differenzierungen des Epithels, bisweilen mit absoluter Schärfe an unmittelbar nebeneinander liegenden Zellen ausgeprägt, welche eine Abschnürung nicht mit sich gebracht haben. Ich erinnere in dieser Beziehung an die physiologischen Abgrenzungen zwischen Cylinder- und Plattenepithelien, so etwa am Rande der Vaginal- und Cervicalschleimhaut; derartige Gegensätze können sich, wie allgemein anerkannt ist, bei ungewöhnlichen Wucherungsvorgängen be-

sonders häufig wiederholen (sogen. Epithelmetaplasie), ohne den Erfolg der Abschnürung, wie z. B. gerade an der erwähnten Stelle an den bisweilen so bunten Bildern mancher Cervicalerosionen, oder wenigstens mit nicht obligaten Abschnürungen: als Beispiel für letzteres denke ich an die eigenartigen sogen. Cholesteatombildungen im adenomatös wucherndem Mammadrüsengewebe bei dem Adenoma phyllodes, bei welchem scharfbegrenzte Abschnitte der Epithelplatten typisches Plattenepithel darstellen und dann häufig, aber nicht immer, genau in diesen Bezirken zu sogen. Cholesteatomperlen sich abschnüren.

Endlich sei in diesem Zusammenhange auch noch der Einschiebung differenter Einzelzellen zwischen Epithelzellen bestimmter Art, wie z. B. der Labzellen in den Magendrüsen, der Schleimzellen oder der Paneth'schen Zellen in den Krypten des Darms gedacht. Alle diese Vorkommnisse beweisen nichts anderes, als daß die Funktionen bestimmter Organe das unmittelbare Nebeneinanderstehen auch funktionell differenter Einzelelemente ermöglichen, solange die Bedeutung derselben für die Aufgaben des Organs gleichwertig und ihr gegenseitiges Gleichgewicht nicht gestört ist; daß die Abschnürung mit vollkommener Abtrennung in solchen Fällen ausbleibt, liegt im Interesse des Organismus und ist kein Argument gegen die Annahme, daß eine totale Abschnürung, wo sie einmal vorkommt, in der primären funktionellen Differenz ihren Ursprung findet. Im Grunde ist es nicht befremdender als das Vorkommen differenter Einzelteile im Inneren eines im physiologischen Gleichgewicht befindlichen einzelnen Zellindividuum: die Differenz des Kerns gegenüber dem Protoplasma des Zellleibes bewirkt ja auch keine Ausstoßung des ersteren, sie erfolgt erst, wenn er funktionell unbrauchbar wird, wie z. B. an dem zum Erythrocyten sich entwickelnden Erythroblast, — und jede Zelle schließt, wie die Korschelt'schen „Mosaikeier", die mannigfachsten Teilelemente zu friedlicher Symbiose zusammen.

Und so dürfen denn wohl auch in diesem Sinne cum grano salis die Aussprossungen eines Flächenepithels zu Drüsenkörpern, welche funktionell von ihm abweichen, bei gleichzeitiger Ausbildung eines verbindenden Ausführungsgangsepithels, als Analoga der perfekten Abschnürungen angesehen werden: die Aussprossung an sich bedeutet schon ein Herausdrängen aus der Reihe der gleichartigen Deckepithelien, welche die höher differenzierten Epithelgruppen nicht unter sich dulden, wohl aber noch die Korrelation zu den indifferenteren Ausführungsgangepithelien aufrecht zu erhalten vermögen.

Schließen wir diese Erörterungen mit der Zusammenfassung ab, daß der Vorgang der Abschnürung unter physiologischen Bedingungen den Prozeß einer Verschlechterung des Materials in dem Sinne, daß es für den Organismus unbrauchbar geworden ist, regelmäßig im Sinne der Elimination, und den Prozeß einer Differenzierung im Sinne einer grundlegenden Charakteränderung häufig begleitet, daß, um es kurz zu fassen, nicht jede Differenzierung räumliche Abschnürung mit sich bringt, aber jede spontane Abschnürung auf Differenzierung beruht, so ist es leicht verständlich, daß es gerade bei embryonalen Organen besonders häufig zur Entwicklung solcher Vorgänge kommt. Ist doch diese Periode des Lebens einerseits an rasch sich abspielenden Differenzierungen besonders reich, und tritt doch andererseits während ihres Ablaufes die besondere Energie, mit welcher die Zellen auf Einwirkungen verschiedener Art reagieren, besonders lebhaft in mannigfachen Erscheinungen zu Tage. Kein Wunder, daß hier die Abschnürungsvorgänge als Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit der wuchernden Zellen gegen alles Differente, auch die durch ihre eigene Entwicklung entstehenden Differenzen, mit besonderer Klarheit und Vollständigkeit sich abspielen. Die Zeitspanne der embryonalen Entwicklung bietet in diesem Sinne Gelegenheitsursachen in besonderer Fülle für Abschnürungen physiologischer Natur — aber auch für Abschnürungen, welche durch zu frühes Auftreten, oder Entwicklung an abnormer Stelle den Charakter des Pathologischen an sich tragen.

Gerade diesen Abschnürungen widmet unsere heutige Pathologie ganz besondere Aufmerksamkeit. Ist doch der Begriff der Keimversprengung besonders seit Cohnheims energischen Ausführungen einer der tiefgründigsten Geschwulsthypothesen zu Grunde gelegt und gerade neuerdings durch Ribbert in den Vordergrund des Interesses gerückt worden. Aber so viel auch über Keimversprengungen und ihre Folgen in dieser Richtung gesprochen wird — die Einsicht in ihre Ursachen ist äußerst dürftig; und doch müßte gerade an diesem Punkte eingesetzt werden, wenn über das Wesen der Gruppe der aus Keimversprengungen unzweifelhaft hervorgehenden Geschwülste Aufschluß gewonnen werden soll.

Die Annahme passiver Versprengungen ist hier offenbar ganz allgemein verbreitet. Es liegt ja auch so nahe, die Verlagerung etwa von Keimen einer Nebenniere in eine Niere durch eine krankhafte Einschiebung des Nierenkapselgewebes oder gar des Nierengewebes selbst in jener embryonalen Periode zu erklären, in welcher die

Nebenniere noch wie eine große Kappe dem kaum sich entwickelnden Nierenparenchym dicht anlagert. Oder wenn eine Abschnürung des Oberhautepithels oder einer Schleimhaut weit von dem ursprünglichen Muttergewebe getrennt, ein Dermoid etwa im Innern der Brusthöhle, ein Cholesteatom am Boden des Großhirns gefunden wird — wie nahe liegt der Gedanke, daß eine passive Abschnürung durch die pathologische Einschiebung der betr. Mesenchymlagen zu Stande gekommen sei. Aber es ist doch gewiß klar und durch R. Meyer treffend ausgeführt, daß der Grad der Verlagerung, der räumlichen Verschiebung der abgeschnürten Teile keinen Aufschluß über den Vorgang und die Ursache der Abschnürung selbst gewähren kann; diese Verschiebung ist ein accidenteller Prozeß, abhängig von der lokalen Wucherung der zwischengeschobenen, sich je nach ihrer Eigenart entwickelnden Gewebe, und gewiß auch insofern ein Anhaltspunkt für den Zeitpunkt der Vollendung der Abschnürung — aber sie ist nicht die Abschnürung selbst.

Wir kennen Abschnürungen pathologischer Natur, welche allem Anschein nach mechanisch veranlaßt, passiv sind. Hierher rechne ich z. B. die Abschnürung einer Urachuscyste vom Urachusgang; das Längenwachstum der Bauchwand, mit seinen durch die Entwicklung der Bauchorgane bedingten Interkalationen mag die Ursache gesteigerter Spannungen abgeben, denen zufolge einmal ein Teil der Urachusepithels vom übrigen getrennt zur Entfaltung gelangt. Häufiger finden sich solche mechanischen Absprengungen an Stellen komplizierteren Geschehens, wo Epithellagen sich suchen und nahtartig verschmelzen. Wohl die häufigste, am leichtesten nachweisbare Absprengung dieser Art bilden die Epithelperlen der Gaumenraphe im Gebiet des harten Gaumens, welche bei einem so überraschend großen Prozentsatz der Neugeborenen in Form weißer Knötchen ohne Schwierigkeiten makroskopisch zu erkennen sind. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich um ganz isolierte im Bindegewebe eingeschlossene typische Plattenepithelperlen handelt. Es ist von hohem Interesse, daß diese Perlen, auf deren Vorkommen schon His hingewiesen hat, im weiteren Verlauf immer spurlos verschwinden; mir ist keine Beobachtung bekannt, derzufolge sie sich jemals zu einem Blastom entwickelt hätten — leicht begreiflich! Denn sie bringen nichts anderes als eine physiologische Wachstumsenergie mit in die neuen, durch ungünstige mechanische Einwirkungen geschaffenen Verhältnisse ihrer Lagerung, und der Ungunst der letzteren, dem Mangel vor allem an funktioneller Betätigung erliegen sie — das Resultat ist ihr vollkommener Schwund. In ähnlicher Weise hat Robert Meyer auf die Häufigkeit von Epithelverlagerungen auf anscheinend mechanischer

oder entzündlicher Basis bei der embryonalen Entfaltung der weiblichen Genitalien und auf das Verschwinden der versprengten Keime in späteren Entwicklungsstadien hingewiesen.

Aber schon bei diesen letzteren Fällen ist die rein mechanische Abschnürung der epithelialen Keime doch keineswegs sicher erwiesen; es fehlen die embryologischen Untersuchungen, welche bestimmte Anhaltspunkte für das raumbeengende, epithelversprengende Vordringen des Bindegewebes geben. In vielen Fällen konnte anscheinend nur eine Irritation des letzteren ihm eine lokale Übermacht über das Epithel geben, dessen Zellen doch im allgemeinen von ihrer frühesten Entwicklung an wie die Kletten zusammenhängen — für eine solche Irritation aber bietet das embryonale Wachstum früher Stadien keinerlei Veranlassung, sie ist bisher immer nur hypothetisch behauptet worden. Um so schwerer fällt es in's Gewicht, wenn aus allerfrühester Embryonalperiode über Keimabschnürungen ohne jedes nachweisbare anatomische Bild passiver Einflüsse berichtet wird. Ein derartiger Befund ist von Hammar an einem Bronchus erhoben worden: bei einem Embryo von 17 mm Länge fand er eine bläschenförmige Abschnürung von Bronchialelementen völlig frei in der Pleurahöhle, ohne irgend welche nachweisbare Ursache. Mit vollem Recht hat er darauf hingewiesen, daß derartige Befunde dazu auffordern müssen, eine aktive Epithelabschnürung als Grundlage epithelialer Organversprengungen in embryonaler Zeit anzuerkennen.[1])

Diese Mahnung gilt gewiß für weitaus die größte Zahl aller bekannten epithelialen Abschnürungen: die Dermoide und Epidermoide der Haut, die Cystenbildungen oder die Atresieen durch Abschnürung (Karpa l. c.) am gesamten Traktus intestinalis, mancher Nierencysten, Abschnürungen des Ependymepithels, der Hodenkanälchen u. s. w. Dürfen wir ihr gegenüber aber nicht mehr an dem Axiom einer passiven Abschnürung festhalten, solange eine solche oder wenigstens die besonders naheliegende Möglichkeit einer solchen für ein bestimmtes Gebiet nicht am embryologischen Material erwiesen ist, so erhebt sich naturgemäß die Frage, worauf dann die aktive Abschnürung ursprünglich beruhen konnte.

Hier setzt nun die Anschauung ein, für welche ich in den obigen Ausführungen einen Boden zu gewinnen versucht habe. Ich halte es für naturgemäß, die Ursache

1) Zieglers Beiträge. 36. 1904. Auch Oberwarth fand keinerlei mechanische Aufklärung für seine Beobachtung einer rudimentären Entwicklung der rechten Lunge im Anschluß an den vollkommenen blinden Abschluß des rechten Bronchus bei einem einjährigen Kinde.

pathologisch lokalisierter Abschnürungen epithelialer Organkeime in einer primären funktionellen Differenzierung derselben, in einem Abweichen von dem Muttergewebe und einem dementsprechenden abnormen Zusammenschluß bezw. Abschluß zu suchen.

Das Vorkommen lokaler auffälliger Steigerungen der physiologischen Neigung zur Differenzierung kann nicht bestritten werden. Wir sehen am epithelialen Organ etwas derartiges an Stellen mit abnormen Raumbeengungen des Wachstums, am typischsten in der Form der Hypertrophie der Hautanhänge im Gebiet einer Rachi- oder Cranioschisis. Die hypertrichotischen Hautränder, welche nicht über die zona epithelioserosa v. Recklinghausens hinüberwachsen können, weisen eine starke Hypertrophie nicht nur der Haarkeime, sondern auch der Schweißdrüsen auf. Alle diese Anhänge sind nicht nur sehr stark entwickelt, sondern auch erheblich dichter als normal zusammengedrängt: eine gesteigerte Abschnürung der funktionell differenzierten Elemente — im obigen Sinne unter Erhaltung verbindender Ausführungsgangelemente — hat sich eingestellt. Derartige Wucherungen finden in der Steigerung der Wachstumsneigung bei dem Naevus pilosus ihr Analogon: daß bei solchen kleine lokale cystische Epithelabschnürungen vorkommen können, davon habe ich mich jüngst an einem eigenen Präparate überzeugt. Diese Wachstumssteigerungen sind das Pendant zu den Wachstumsverringerungen, wie sie etwa bei dem Zustand der allgemeinen Apilie u. ä. vorkommen. Es ist gewiß schwer im Einzelfall zu bestimmen, wie weit eine solche Wachstumssteigerung aus unbekannten Ursachen auch an anderen Stellen vorliegt, an denen vollkommene Abschnürungen irgend einer Form sich eingestellt und zur Cystenbildung oder zur Atresie von Kanälen geführt haben. Aber die Möglichkeit dieser pathologischen Steigerung der Differenzierungsneigungen an bestimmten Punkten und namentlich an den Punkten komplizierterer Entwicklungsvorgänge in frühen embryonalen Entwicklungsstadien kann m. E. nicht nur nicht geleugnet werden, sondern eine solche Annahme hat sogar auch viel Wahrscheinlichkeit. Denn „die Natur hat kein doppelt Gesicht“ (Richard Altmann); daß die pathologischen Vorgänge denselben Quellen wie die physiologischen ihre Entstehung verdanken, ist eine Überzeugung, welche mit ihres großen Vertreters Virchow Tode nicht untergegangen ist.

Suchen wir aber eine Vorstellung darüber zu gewinnen, ob die pathologischen aktiven Keimabschnürungen des Epithels im Sinne einer Ausstoßung eines minderwertigen, oder einer Abschnürung irgendwie vom Muttergewebe differenten aber

immerhin lebensfähigen Zellenmaterials aufzufassen seien, so deutet wohl die Lagerung, das Eindringen gegen das Stroma auf die letztere Annahme als die wahrscheinlichere hin; wir dürfen vermuten, daß die betreffenden Elemente mit ihren, vielleicht nur minimalen und vielleicht nur zeitweise vorhandenen Differenzen im allgemeinen den Drüsenaussprossungen zur Seite zu stellen — natürlich nicht mit ihnen zu identifizieren — sind.[1]) Die weiteren Schicksale derartiger, wahrscheinlich auf aktiver Abschnürung beruhender Produkte bestärken diese Annahme. Denn es ist für sie, im Gegensatz zu dem oben genannten Verhalten der wahrscheinlich passiv abgesprengten embryonalen Epithelien, unverkennbar auffällig, daß sie den Kampf mit den ungünstigen Verhältnissen der Umgebung aushalten, daß sie der Funktionsatrophie nicht erliegen, sondern sich, unverkennbaren Schwierigkeiten zum Trotz, weiter zu entwickeln vermögen. In welchem Maße dies der Fall ist, das lehren uns deutlich genug die Dermoide mit ihrem kräftig entwickelten Derma: daß die Ausbildung dieses letzteren nicht etwa, wie bisweilen behauptet wurde, auf einer „fibroepithelialen" Absprengung, einer gemeinsamen gleichzeitigen Verlagerung eines Bindegewebekeims und eines Epithelkeims beruhen kann, sondern daß sich das abgeschnürte Epithel sein spezifisches Stroma aus jedem beliebigen bindegewebigen Grundmaterial, an jedem beliebigen Punkt selbständig durch besondere Korrelation schafft, das ist, wie ich schon andeutete, nach den obigen Darlegungen über die Beziehungen des Epithels zum Bindegewebe kaum zweifelhaft; für die Entwicklung des spezifischen Mammastromas aus beliebigem Grundgewebe glaube ich diesen Einfluß des embryonalen Drüsengewebes vollständig sicher erwiesen zu haben[2]) und es ist wohl gestattet, eine einzelne derartige Erfahrung zum Analogieschluß für andere Gewebe zu benutzen.

Auf dem Boden dieser Anschauung von der funktionellen Differenzierung der abgeschnürten Epithelien als Ursache ihrer Abschnürung gehen wir nun aber auch noch den letzten Schritt. Welcher Art die Differenzierung im einzelnen Fall sei, das ist schwer zu sagen; sicher besteht hier ein sehr großer Spielraum und sicher

1) In dieser Richtung möchte ich auf die interessanten Experimentalergebnisse Ribberts hinweisen, der am Kaninchenohr durch oft wiederholte Epithelläsionen eine Tiefenwucherung in Form von Talgdrüsen erzielte; auch der Fall multipler Schleimdrüsenwucherung am Vaginalepithel einer alten Frau, den R. Meyer beschrieb, vielleicht auch die Epithelwucherungen, welche Fischer durch Scharlachöl am Kaninchenohr erzielte, gehören hierher; in letzterem Falle war es zu Abschnürungen gekommen.

2) l. c. in der Festschrift für Orth.

ist das grobe histologische Bild kein absolut ausschlaggebender Index für die Bestimmung der etwa vorhandenen funktionellen Abweichungen feinster Art. Aber wenn jene Produkte aktiver Abschnürung, im Gegensatz zu den rein mechanisch verlagerten Keimen, eine relative Widerstandsfähigkeit aufweisen im Kampfe gegen die Ungunst ihrer Lokalisation, welche ihnen doch die Entfaltung freier Funktion und damit die Quelle immer neuen Lebens erschwert, so darf wohl daraus ein Hinweis entnommen werden, daß bei ihnen bereits im Augenblicke und als Grundlage der Abschnürung eine Andeutung jenes Zustandes vorlag, welchen ich für das Wesen der Blastomatose halte: die pathologische Verteilung der Zellkräfte im Sinne einer gesteigerten Wachstumsenergie bei gleichzeitig verminderter Funktionsenergie. Wenn wir bezüglich der Zellen der Geschwülste immer mehr zu der Überzeugung gekommen sind, daß sie im Gegensatz zu normalen zu wachsen vermögen, auch ohne spezifisch zu funktionieren, wenn wir vermuten, daß diese Eigentümlichkeit des Zellenlebens die Eigenart der Geschwulstwucherungen prinzipiell verständlich macht, so sehen wir in den pathologischen Abschnürungen jener Art die ersten Anfänge dazu und dürfen die Meinung äußern, daß sehr wahrscheinlich auch diese von Anfang an niemals normal gewesen sind, weil sie sonst die normalen Korrelationen zu ihrem Mutterboden nicht eingebüßt hätten.[1]) Wir vermögen diese Anschauung um so eher aufrecht zu erhalten, als die Lehre, daß abgeschnürte Keime stehen bleiben oder gar zu Grunde gehen, relativ viel häufiger aber als normal gelagerte Gewebe sich auch zu echten unverkennbaren bisweilen malignen Blastomen entwickeln, ganz allgemeiner Anerkennung sich erfreut.

Es ist nun unverkennbar, daß chronische Erregungszustände im ausgewachsenen Gewebe ähnliche Wucherungsenergieen auszulösen vermögen, als sie sich im normalen embryonalen Gewebe erschließen lassen. An dieser Stelle hebt sich gegen die obige Auffassung eine Schwierigkeit. Es wäre wohl anzunehmen, daß chronische Reizungen verschiedener Art auch epitheliale Abschnürungen erzielen müßten, bei denen jener Charakter der Dermoide, Epidermoide und ähnlicher Bildungen zum Ausdruck käme; diese müßten leichter und deshalb häufiger entstehen können, als die malignen Wucherungen. Tatsächlich kommen aber wohl einmal ganz selten

1) In diesem Sinne spricht auch Schwalbe die Geschwülste als eine Gewebemißbildung an und vindicirt ihren Zellen eine krankhafte prospektive Potenz.

Epidermoide durch traumatische Keimversprengungen, oder die bekannten kleinen Epithelperlen durch chronische Erregungen vor, aber die Entwicklung richtiger Cysten auf dieser Basis möchte — soweit es sich nicht um Retentionscysten auf dem Boden von Ausführungsgangverschluß handelt — zu den Seltenheiten gehören. Dieser Schwierigkeit gegenüber möchte ich darauf hinweisen, daß es offenbar nicht einerlei ist, in welchem Lebensalter die fraglichen Gewebe zur Reizung bezw. zur Epithelabschnürung gelangen. Die längst ausdifferenzierten, in ihren gewohnten Bahnen gewissermaßen festgefahrenen Epithelien einer beliebigen Oberhaut sind nicht mehr in dem Maße wie embryonale imstande, auf bestimmte Erregungen mit der Produktion spezifisch differenzierter Abschnürungen, etwa vermehrter Haare oder Drüsen, zu reagieren. Etwas derartiges kommt zwar vor: das Ribbert'sche Experiment am Kaninchenohr wurde bereits oben erwähnt, und im gleichen Sinne denke ich an eine Beobachtung meines früheren Assistenten Lebram, der zufolge im Anschluß an eine traumatische Verlagerung in die Tiefe eine Haarwurzel zahlreiche, unzweifelhaft pathologisch wuchernde Häärchen im Bindegewebe getrieben hatte — indessen handelt es sich doch auch in diesem Fall nicht eigentlich um die Differenzierung neuer Haarwurzeln. Hiermit stimmt es überein, daß die Blastome trotz lebhaftester „embryonaler Wachstumskraft" doch keine embryonalen Gewebeformationen produzieren: nirgends kann man sich davon leichter überzeugen, wie bei den Knorpelwucherungen, deren maligne oder gutartige Formen niemals auch nur eine Andeutung der embryonalen typischen spindelförmigen Knorpelzellformen aufweisen, sondern immer nur dicke runde dem ausgewachsenen Typus entsprechende Zellen bilden. Und so ist es denn wohl auch begreiflich, daß die embryonalen Abschnürungsvorgänge viel eher zu jenen Cystenformen führen, derartige Abschnürungen auf Grund chronischer Reizungen erwachsener Gewebe dagegen fast immer ausbleiben oder ganz minimal bleiben.

Bei den letzteren dagegen spielt jene Form der Abschnürung eine hervorragende Rolle, als deren Typus wir das Carcinom anzusehen pflegen. Gilt doch die Abschnürung der Zapfen, der Schläuche des Epithels geradezu als Merkmal für die Diagnose der carcinomatösen Entartung. Gewiß mit gutem Recht! Aber gerade hierbei muß auch an die besonderen Verhältnisse gedacht werden, welche das blastomatös erkrankte, im Bindegewebe wuchernde Gewebe mit sich bringt. Die physiologische Wucherung eines Epithels geht, wie schon oben auseinandergesetzt wurde, immer in einem Tempo vor sich, welches die entsprechende korrelative Anpassung

des Bindegewebes ermöglicht. In der Geschwulst wird dieses Schritthalten um so schwieriger, je fester und zellenärmer etwa das von rasch wucherndem Epithel befallene Bindegewebe ist. Es ist schon oben darauf hingewiesen worden, daß diese Zustände besonders leicht die Ursache für passive Abschnürungen mit sich bringen. Dazu kommt noch das andere Verhältnis, daß die blastomatösen Epithelien, m. E. eben auf Grund ihrer unzulänglichen funktionellen Leistungsfähigkeit, unverkennbar in viel geringerem Grade in funktionelle Korrelationen zum Bindegewebe treten, sich ihr eigenes spezifisches Stroma schaffen, als es normale Zellen zu tun pflegen: beruht doch offenbar auf diesem Unvermögen nicht nur die eilige Wanderschaft der Krebszellen durch die Lymphbahnen, sondern überhaupt auch von Anfang an der erste sogenannte „Durchbruch" in das Bindegewebe, der doch nichts anderes bedeutet, als daß an irgend einer Stelle die physiologische Schranke, d. h. die normale Korrelation zwischen dem kranken Epithel und dem physiologischen Bindegewebe aufgehört hat zu existieren.[1]) Somit sind Gründe genug für die Annahme gegeben, daß wenigstens ein guter Teil der Abschnürungen im Carcinomgewebe passiver Natur ist. Daß Tumoren, welche von Organen ausgehen, deren typische Funktion gerade in der Abschnürung ihren Ausdruck findet, also etwa von der Thyreoidea, oder dem Ovarium, natürlich außerdem besonders leicht und häufig solche Abschnürungen ausbilden werden, wie es das Adenom der Thyreoidea oder das multilokuläre Ovarialkystom so deutlich lehren, das braucht nur nebenher an dieser Stelle erwähnt zu werden. Aber auch an anderen Geweben, wie z. B. dem gewöhnlichen Oberhautepithel, darf wohl auch andererseits als Grundursache vieler auffälliger Abschnürungen gerade in den Anfangsstadien die funktionelle Abweichung der erkrankten Zellen dem Mutterepithel gegenüber angesehen werden. Dieser inneren Zellanomalie schreibe ich es zu, wenn im Frühstadium des Carcinoms auffällige Absprengungen einzelner Zellgruppen sich einstellen, und in dieser Verbindung suche ich meine Anschauungen einerseits über das Wesen der Abschnürung im allgemeinen, andererseits über den veränderten Zellcharakter der Blastomzellen mit dem Verhalten der histologischen Strukturen der Geschwülste und ihrem eigenartigen Eindringen in die Nachbargewebe in Einklang zu bringen. Diese Anschauung berührt sich mit der neueren Lehre Ribberts — der seine ursprüngliche Theorie der Absprengung durch vordringendes Bindegewebe auf

1) In dieser Auffassung weiche ich von der Hypothese Ribberts ab, derzufolge jene mangelhafte Bindegewebereaktion auf einer zunehmenden Gewöhnung an das Carcinomgift beruhen soll.

Grund seiner eigenen und der Borrmann'schen weiteren Befunde verlassen hat —, daß nämlich die Carcinomentwicklung in dem Aussprossen der Drüsen ein Analogon habe; nur bin ich überzeugt, daß nicht die begleitende oder — nach Ribbert — eine einleitende Bindegewebeentzündung hierbei die Hauptrolle spielt, sondern halte an meinem alten, auch von v. Hansemann, Hauser, Petersen u. A. vertretenem Standpunkt fest, daß das Wesen der Erkrankung in Epithelveränderungen selbst zu suchen ist, und daß die etwaige Abschnürung als Ausdruck für die innere Differenzierung gegenüber dem anstoßenden Epithel aufgefaßt werden kann und muß. In dieser Beziehung differiere ich auch mit Borrmann, dessen gründliche Untersuchungen so manches Interessante zu Tage gefördert haben. Ich teile ebensowenig wie Ribbert seine Überzeugung, daß die Abschnürung der Carcinomkeime regelmäßig in embryonaler Periode erfolgt und ihre Weiterentwicklung zu Carcinomen nach langen Jahren durch zufällig intercurrirende Entzündungen zustande gekommen sei. Seine weitgehende Auffassung, daß zahlreiche embryonale Absprengungen nebeneinander — in einem Falle spricht er von 20, in einem andern von 16 Herden — erst durch solche accidentelle Reize, dann aber auch alle gleichzeitig, zur carcinomatösen Entwicklung gelangen, hat mit der Schwierigkeit zu kämpfen, daß von auch nur einzelnen Fortentwicklungen dieser supponierten, embryonalen Keime an den Prädilektionsstellen des Carcinoms, z. B. der Unterlippe, zu gutartigen Cysten im Laufe des Lebens doch nur selten (Krompecher) einmal etwas zu merken ist. Auch geht aus seiner eigenen Statistik, wie mir scheint, keineswegs so einleuchtend wie er es darzustellen versucht, hervor, daß die Carcinome gerade an den bezüglich etwaiger mechanischer Keimversprengungen embryologisch besonders gefährdeten Stellen zu sitzen pflegen. Ich kann Borrmanns Lehre, daß allen Carcinomen abgeschnürte Keime zu Grunde liegen, nicht anerkennen, nachdem ich auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen auch an kleinsten Carcinomen die ketzerische Meinung, daß es auch ganz sichere Randübergänge gibt, oft genug bestätigt fand; aber ich erkenne mit ihm gern an, daß in anderen Fällen die Carcinomanlage in sehr frühen Stadien bereits etwas ganz Selbständiges gegenüber dem Nachbarepithel darstellt. Ich bin in solchen Fällen nur der Ansicht, daß die zur Abschnürung solcher Keime führende Ursache eine primäre, durch anhaltende Reizerregungen oder andere unbekannte Momente veranlaßte biologische Veränderung einer Zellgruppe — vielleicht ursprünglich einer einzigen Zelle — ist, welche den Gegensatz zu den normal funktionierenden Nachbarzellen auch morphologisch zum Ausdruck bringt. Drückt sich doch

gerade hier die Differenz der abgeschnürten Keime gegenüber dem normalen Mutterepithel in so scharfer Weise schon morphologisch aus, daß es gerade auf Grund dieser Unterschiede überhaupt und vielfach sehr leicht, von Zelle zu Zelle, möglich ist, den „abgeschnürten" Keim von dem Nachbargewebe zu trennen, ebenso wie es niemals Schwierigkeiten gemacht hat, die Zerstörung eines normalen Epithels durch ein von unten herandringendes, längst und hochgradig kataplastisch gewordenes, mikroskopisch zu erkennen. Die Formen der carcinomatösen Zellen sind aber nicht embryonale; und deshalb erscheint es mir nicht nur nicht nötig, sondern direkt falsch, auf die embryonale Periode zurückzugreifen, um diese Differenzierung zu verstehen; weshalb soll sie nicht erworben sein? Wucherung wie Abschnürung entstehen nicht im embryonalen Alter, sondern eben zur Zeit der Carcinomentwicklung selbst, vielleicht im 90. Lebensjahre — sie repräsentieren aber nicht ein dem normalen gleichwertiges und auch kein embryonales durch supponierte Hemmungen unvollkommen ausgebildetes, sondern ein im Sinne der Blastomerkrankung, der Kataplasie, differenziertes Gewebe, dessen Abschnürung ohne diese Differenz gegenüber den anstoßenden Nachbarzellen gar nicht möglich sein würde. Wäre die Abschnürung eines solchen zur Wucherung drängenden Materials schon in embryonaler Periode erfolgt, so würde das Stillliegen der Keime durch das ganze Leben hindurch absolut unverständlich sein.

Ich habe in allen vorstehenden Darstellungen die epithelialen Abschnürungen ausschließlich behandelt. Die Eigenart der Epithelien, Gruppen schärfster Abgrenzung und besonders eigenartiger Gestaltung zu bilden, macht hier ein Urteil über die Formen der Abschnürung am ehesten möglich. Es liegt nicht in meiner Absicht, auch die Abschnürungen der mesodermalen Gewebe in gleicher Weise zu besprechen. Denn die Schwierigkeiten scheinen mir hier einstweilen noch unübersteiglich; handelt es sich doch um Gewebe, deren Einzelteile bei großen metaplastischen Fähigkeiten eine so bemerkenswerte Selbständigkeit besitzen, daß sie die spezifische Gruppenbildung entbehren, überall ihren Boden finden und von diesem Boden, in welchen sie mit oder ohne metaplastische Umwandlungen überzugehen pflegen, daher nur in seltenen Fällen unterschieden werden können. Gerade bei diesen Geweben stößt m. E. die systematische Durchführung der Keimversprengungstheorie, wie sie Ribbert in seinem Geschwulstwerk versucht hat, auf Hemmnisse aller Art; so stehe ich z. B. der Annahme von embryonalen Keimabschnürungen als der Grundlage von Angiomen, Lymphomen und ähnlichen Tumoren verständnislos gegenüber.

Rechnet man außerdem noch, wie oben ausgeführt wurde, mit der Fähigkeit der verschiedenen Epithelarten, das Bindegewebe verschieden zu beeinflussen, und mit der Möglichkeit, daß diese Fähigkeit einmal lokal gestört, namentlich pathologisch gesteigert sein kann, so ergibt sich, namentlich für die Mischgeschwülste, ein so kompliziertes Verhältnis, daß die Erörterung an dieser Stelle zu weit führen würde.

III.

Ich kehre zu meinem Ausgangspunkte zurück.

Die normale Anlage der Leber und des Gallengangs ist ein typischer Abschnürungsvorgang, welcher auf einem bestimmten Stadium stehen bleibt; die schon zitierte Darstellung Hammars lehrt, daß das Darmrohr eine Falte bildet, welche sich allmählig mehr und mehr als Sack abhebt; an der Kuppe des Sackes entwickeln sich die spezifischen Leberzellen; indem sie wohl durch ihre eigene spezifische Einwirkung auf das Vorlebergewebe sich ihr charakteristisches Gefäßstroma bilden, hebt sich die Leberanlage mehr und mehr als Massiv hervor, während der Sackhals, der Choledochus relativ verschmälert erscheint. Eine solche Verschmälerung bedeutet unverkennbar eine geringere Wachstumsneigung; schon His hat darauf hingewiesen, daß ungleiches Wachstum die Ursache der Faltungen usw. im Embryo ist. Die relative Verengerung zu einem Kanal von den Dimensionen des Choledochus kann nur aus der Langsamkeit der Zellvermehrung im Gebiete der Übergangsstelle im Gegensatz zu der raschen Proliferation der Leber einerseits, der interkalierenden Duodenalepithelien anderseits verstanden werden; entwickelt sich doch aus den letzteren in kurzer Zeit das ganze Zwischenstück zwischen Papille und dem Pylorus, der ursprünglich dicht neben der Leberanlage liegt (Grund des seltenen Vorkommnisses einer Einmündung eines Choledochus in den Magen!). Also eine Wachstumsschwäche — wenn man einen physiologischen Zustand so bezeichnen darf — liegt im Gebiete des Choledochus und wohl hauptsächlich an seiner Uebergangsstelle in das Duodenum in normaler Weise vor. Es ist gewiß kein zu kühner Schritt, wenn man das vollkommene Stehenbleiben, die totale Abschnürung, als den Effekt einer Steigerung dieses Zustandes in früher embryonaler Periode auffaßt. Vielleicht genügt in sehr früher Periode ein minimaler Unterschied, um das interkalierende Duodenalepithel, das

seinen eigenen Gesetzen folgt, zu einem so energischen Zusammenschluß zu veranlassen, daß das schwächere Choledochusepithel keinen Raum mehr zwischen den Darmepithelien behält; vielleicht ist es auch einmal die besonders scharf ausgeprägte funktionelle Eigenart der Duodenalepithelien, welche die Abschnürung veranlaßt. Die Entscheidung hierüber ist natürlich kaum möglich. Immerhin läßt sich vielleicht einiges zu Gunsten der Annahme einer wirklichen pathologischen Wachstumschwäche der Choledochusanlage anführen.

Es ist unverkennbar, daß fast in allen Befunden der Autoren die Atrophie des Gangsystems bis tief in die Leber hinein eine große Rolle spielt. Am Hilus treten Mangel oder Hypoplasie der Gallenblase, locale Verschlüsse der einzelnen Äste (Cysticus, Hepatici) auf; häufig wird hervorgehoben, daß im Lebergewebe selbst die Gallengänge trotz des Ikterus nicht nur nicht erweitert, sondern sogar verengt, bis zur Unkenntlichkeit verkleinert waren. Es liegt sehr nahe, aus diesen Angaben auf eine primäre erhebliche pathologische Gewebeschwäche des gesamten Choledochussystems zu schließen; sie stehen jedenfalls mit unserer Annahme von die Abschnürung bedingenden Wachstumsdifferenzen gegenüber den Duodenalepithelien in vollster Harmonie. Ich möchte aber doch darauf hinweisen, daß die Deutung jener Atrophieen und Hypoplasieen nicht ganz einfach ist. Sicher hängt der Zustand des Ausführungsgangsystems auch von den Leistungen der Leber selbst ab. Es wäre denkbar, daß durch den frühen, definitiven Verschluß eine Umkehr des Gallenstroms, eine Paracholie, in dem Sinne einer Gallenausscheidung in das Blut von vornherein im Embryo sich eingestellt hätte und hierdurch die Gallengänge gewissermaßen unnötig geworden wären. Ob eine solche Umkehr erfolgt, lasse ich dahingestellt; nach den physiologischen Experimenten mit Choledochusunterbindung ist sie jedenfalls möglich und Nauwerck ist auf Grund histologischer Befunde bei Gallenstauungen anderer Provenienz dafür eingetreten; sicher aber erfolgt eine Gallenausscheidung in das Lymphgefäßsystem, wie wir aus der sich so regelmäßig anschließenden Cirrhose und den nachgewiesenen Gallenablagerungen im pericholangitischen und portalen Bindegewebe sowie in den Lymphdrüsen erschließen dürfen. Hierdurch ist vielleicht von Anfang an für den Gallenabfluß so gründlich gesorgt, daß eine Ansammlung in den Gallenwegen selbst geringfügig bleiben konnte, jedenfalls aber nicht zu den mächtigen Dilatationen zu führen braucht, wie wir sie bei den Gangverschlüssen bei Erwachsenen zu finden pflegen. Kommt doch auch bei letzteren das Verhältnis deutlich zu Tage, welches wir an der Niere so ausgeprägt beobachten, daß der totale

definitive Verschluß des Ausführungsgangs keine so bedeutenden Dilatationen mit sich bringt, als der unvollkommene (klappenförmige etc.), bei welchem die Sekretion der zugehörigen Drüsengebiete weniger gelähmt ist, und daher mit bedeutenderer Energie stärkere Druckwerte liefert, denen die Ausführungsgangwand nachgibt. Hochgradige cystische Dehnung des Choledochus oberhalb der Choledochusatresie weisen nur die Fälle Witzel, Oxley, Parker und Legg auf.

Immerhin muß ich gestehen, daß mir auch trotz dieser Erwägung die Hypoplasie des Gangsystems, welche neben der Atresie der Abgangstelle beobachtet wird, auffällig regelmäßig und auffällig hochgradig zu sein scheint. Im Gegensatze zu Hawkins, der den Mangel der Gallengangerweiterung für den Beweis einer primären Veränderung des Lebergewebes hält, neige ich daher mehr zu Ansicht, daß sie von Anfang an vorhanden war und als ein Ausdruck eben der gesteigerten Wachstumsdifferenz, der inneren Entfremdung zwischen Gallengangs- und Duodenalepithel anzusehen ist, welche ich in den obigen Ausführungen als die Grundlage jeder definitiven Abschnürung hinzustellen versucht habe. In diesem Sinne sehe ich die Befunde von Hypoplasie bei Choledochusatresie als eine Stütze für meine Anschauung an, daß diese Atresie auf einer primären aktiven Abschnürung beruht. Diese Anschauung erklärt die eigenartige Lokalisation der Erkrankung an der Abgangsstelle des Choledochus vom Duodenum bezw. im Bereich der Aussprossungsstelle der Gallenblase am einfachsten und stimmt auch mit den eingangs gewonnenen Ergebnissen über die Zeit der Entwicklung der Krankheit überein. Sie faßt die typischen Veränderungen des Lebergewebes als sekundäre, als „biliäre Cirrhose“ auf und erklärt die untergeordneten Differenzen als abhängig von der Zeit der Abschnürung im Einzelfall und von der Reaktionskraft der einzelnen Individuen.

Daß jene Hypoplasie einmal nur Grade erreicht, welche nicht bis zur vollständigen Abschnürung, sondern nur zu einer dauernden Verengerung des Kanalsystems führen, ist hierbei durchaus begreiflich. In diesem Sinne fasse ich die Fälle auf, bei denen die Gallenstauung bei hochgradiger Verengerung entweder schon in sehr früher Zeit die gleichen Effekte wie der lokale Verschluß, nämlich Cirrhose und frühen Tod, veranlaßte, oder bei denen, wie in dem Falle von Treves, die Gallenstauung eventuell viele Jahre hindurch bestand, das Leben aber doch erhalten blieb. In Treves' Falle lag eine vollkommene Acholie der Stühle vom 3. bis 19. Lebensjahre der Patientin vor. Während der Niederschrift dieser Arbeit hatte ich Gelegenheit, mit Herrn

Kollegen Anschütz einen annähernd ähnlichen Fall eines 19jährigen Mädchens zu beobachten, bei welchem ein schwerer Ikterus angeblich seit der Geburt bestand und dann durch ein Trauma im 11. Lebensjahre vielleicht gesteigert wurde. Hierbei lag keine Acholie der Stühle, wohl aber eine ausgeprägte Verengerung des Gallengangsystems am Leberhilus, welche sowohl bei der versuchten Choledochoduodenostomie als später bei der Sektion konstatiert wurde, sowie eine Hypoplasie der Gallenblase vor. Lebercirrhose war nicht eingetreten, sondern nur ein Umbau des Lebergewebes; offenbar war die Verengerung noch nicht so schwer entwickelt wie in dem Falle von Treves, wofür auch das relative Wohlbefinden der Patientin, ihre gute körperliche Entwicklung und das Fehlen der von Treves beobachteten geistigen Apathie, eines an Myxödem erinnernden Gesichtsausdruckes, u. a. sprach. — Vielleicht geben derartige Vorkommnisse auch eine gewisse Erklärung für die schon oben erwähnten Fälle von Familienikterus, bei denen vereinzelt tatsächlicher Gallengangsverschluß gefunden wurde (Binz, Dunbar, Glaister, West) sowie für die neuerdings durch Minkowsky (Kongr. f. inn. Med. 1900), Gilbert und Lereboullet (Gaz. hebdom. 1900), Widal und Ravant (ibid. 1902), Bettmann (Münchener medizin. Wochenschr. 1900), Pick (Wien. klin. Wochenschr. 1903), Kranhals (D. Arch. f. klin. Med. 1904. 81), Strauß (Berl. klin. Wochenschr. 1906), Claus und Kalberlah (ibid.) beschriebenen Fälle von meist kongenitalem, bisweilen familiärem chronischen Ikterus mit Splenomegalie; die Erblichkeit der gleichen Mißbildung in mehr oder weniger hohem Entwicklungsgrade würde verständlich sein. In dieser Verbindung sei dann auch noch an die Fälle erinnert, bei denen neben der Atresie noch andere Mißbildungen gefunden wurden (Hébert et Kirmisson: Phokomelie; Thomson: zahlreiche Mißbildungen bei Cysticusatresie; Feer, Hochsinger, Lugenbühl, Witzel: Situs transversus; Pozzi: Hernia umbilicalis). Daß Carcinom sich an entwicklungsgeschichtlich gefährdeten Stellen, an denen der Grenzkampf verschiedenartiger Epithelien sich durch das ganze Leben hindurch abspielt, häufiger als an anderen entwickelt, ist allgemein anerkannt. In diesem Sinne führe ich hier noch die Angaben der unter Kaufmann gearbeiteten Dissertationen Roccos und Geisers an, welche feststellen, daß die Gallengangscarcinome die Vereinigungstelle der drei Gallengänge und das Verbindungsstück des Hepaticus bis zu seiner Bifurkation, die Duodenalcarcinome die Abgangstelle des Choledochus auffallend bevorzugen. Die Parallele zu unseren Gruppen der Atresie ist deutlich, und sie tritt um so mehr hervor, als Rocco die Häufung der Carcinome an den genannten

Stellen der Gallengänge nicht auf mechanische Reizungen durch Gallensteine zurückführen konnte. Wie weit freilich diese Ähnlichkeit einerseits als Beweis für die Entstehung der Atresie an gefährdeter Stelle, andererseits als Beweis für die Entstehung des Carcinoms aus embryonalen Keimversprengungen angesehen werden darf, muß dahingestellt bleiben. Bezüglich der letzteren Anschauung müßte jedenfalls darauf hingewiesen werden, daß die so häufige Änderung des Epithelcharakters bei diesen Carcinomformen (Plattenepithelmetaplasie) auf accidentelle Ursachen der Krebsentwicklung, welche die gefährdeten Stellen irritieren, hinweisen.

Anhangsweise möchte ich noch einer Angabe Kuljabkos gedenken, der bei erwachsenen Exemplaren von Petromyzon stets vollkommene Atresie des Gallengangs und seiner Verzweigungen fand. Die Lebersekretion (Produktion von Gallensäuren und Gallenfarbstoff) dauert dabei an; das Biliverdin wird durch die Nieren ausgeschieden. Diese Beobachtung ist als Vergleich und zur Aufklärung der doch immerhin meist relativ erheblichen Lebensdauer der Kinder mit Choledochusatresie gewiß interessant. Einen Anhalt, die letztere Mißbildung als den Ausdruck atavistischen Rückschlags anzusehen, liefert dieselbe indessen wohl nicht.

Tabelle

der bisher bekannt gewordenen Fälle congenitaler Gallengangsatresie.

(Die von mir nicht im Original eingesehenen Fälle sind mit einem * bezeichnet.)

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallenblase	Leber
Gruppe I. Atresie am unteren Ende des Choledochus.								
1. **Cnopf I**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	größer, gla braungrün
2. **Cnopf II**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	glatt, Bindeg gewucher
3. **Wilks**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	schmaler Kanal im Zellgew.	grün, norm groß
4.*Westerman	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	rudimentär	Gallengäng nicht erweit
5. **Kirmisson u. Hébert**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	tiefgrün ha
6. **Heschl**	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fadenförmig	größer, grü keine Galle gänge sicht
7. **Gessner**	1 ctm. lang, verliert sich fadenförmig im Lig. hepato duoden.	fehlt	obliteriert	vorhanden	vorhanden	ohne Lumen	klein, spitz	größer, grü cirrhotisch, nuliert
8. **Mohr**	fehlt	fehlt	lumenlos	—	—	fehlt	kleiner	braungrün, g nuliert, ha
9. **Henoch**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	rudimentär	kleiner, gri
10. **Romberg u. Henoch**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	rudimentär	stark verklei
11. **Feer**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	Bindegewebe	biliäre Cirrh
12. **Hochsinger**	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	„	—

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallenblase	Leber
ugenbühl	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	—	–
obson	Faserstrang	fehlt	—	—	—	Faserstrang	leer, geschrumpft	größer, dunkel, cirrhotisch
egg	fehlt	fehlt	cystich, obliteriert	zunächst dilat., dann verengt	fehlt	kleine Cyste	geschrumpft	tiefgrün, cirrhotisch
reund	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	½ cm lang, solid. Bindegewebestrang	verkleinert, in Einschnürungen	größer, cirrhotisch
ennig I	total obliteriert	fehlt	—	—	—	—	grauer Schleim	ikterisch
ashnell	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	Bindegewebe	grün, granuliert, cirrhotisch
arsham	fibröser Strang	fehlt	fibröser Strang	—	—	fibrös	fibröser Strang mit Lumen	größer, fest, Muskatnußleber
olleston Hayne	untere Hälfte schmal, bindegewebig obliteriert	fehlt	—	—	—	fibröser Strang schmal	klein	stark vergrößert, cirrhotisch
eneke	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	endet blind an d. Valv. Heist.	verkleinert ohne Galle	nicht größer, ikterisch
organ	Bindegewebestrang	fehlt	verschlossen	verschlossen	verschlossen	verschlossen	verkleinert	größer
kormin	meist obliteriert, oben bohnengroß erweitert	fehlt	im Hilusgewebe aufgehend	im Hilusgewebe aufgehend	im Hilusgewebe aufgehend	im Hilusgewebe aufgehend	federkieldick fibrös	vergrößert, derbe Cirrhose
ibbes	fehlt	fehlt	fest im Bindegewebe	—	—	—	—	Cirrhotisch
otze	eng	—	obliteriert	streckenweise offen	obliteriert	obliteriert	eng, narbige Wand	granuliert, größer, grün
utinel u. udelo I	obliteriert?	obliteriert?	obliteriert	—	—	obliteriert?	—	hart, grün, größer
ieselben II	obliteriert?	obliteriert?	obliteriert	—	—	obliteriert?	—	größer, hart, grün

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallen-blase	Leber
28. **Binz I**	bindegewebig	fehlt	binde-gewebig	—	—	binde-gewebig	schleim-haltig	groß, weic
29. **Binz II**	bindegewebig	fehlt	binde-gewebig	—	—	binde-gewebig ohne Lumen	normale Galle	groß
30. **Griffith**	obliteriert im unteren Ende	fehlt	—	—	—	—	—	—
31. ***Stooss I**	fibröser Strang	fibrös. Strang im Pankreas	—	—	—	—	fibröser Strang	—
32. **Bérard**	fibrös	fehlt	—	—	—	—	—	—
33. ***Cattaneo**	fibröser Strang	fehlt	—	—	—	—	fehlt	biliäre Cirrh
34. **Roth**	fehlt	Papille vor-handen, 2 Linien tief sondierbar	fehlt	erweitert	erweitert	fehlt	schmaler fibröser Strang mit zwei Cystchen	größer, led artig, cirrhot
35. **Meyer**	obliteriert, endigt in Narben	?	—	—	—	—	durch Narben ersetzt	vergrößert, g hart
36. ***Wester-man II**	solider Strang	—	—	offen	offen	—	—	—
37. **Binz III**	„Ende" wegsam sonst obliteriert	?	unweg-sam	offen	offen	nicht durch-gängig	normale Galle	—
38. **Stieglitz**	ganz zusammen-gewachsen, undurchlässig	—	—	—	—	—	—	—
39. **Virchow**	verschlossen	—	—	—	—	—	—	—
40. **Ross**	nicht sondierbar	fehlt	—	—	—	fehlt	fehlt	kleinzell. Infil wenig Bin gewebe, Ga gänge nicht wuchert
41. **Campbell I**	fehlt	fehlt	–	—	—	fehlt	sehr klein	weich
42. **Fisher** (cit. b. Parker)	fehlt	fehlt	—	—	—	—	vor-handen	größer, sta cirrhotisc
43. **Dunbar** (cit. b. Parker)	durch Bindegew. ersetzt	—	durch Binde-gewebe ersetzt	—	—	—	—	größer, kei typ. Cirrho

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallenblase	Leber
*E. Smith	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	—	rudimentär	hart, grün
*Ashby	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	—	rudimentär	tiefgrün, fein granuliert
*Campbell II	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	sehr groß
*Gould I	obliteriert	fehlt	undurchlässig	—	—	obliteriert	schlaff	dunkelgrün, brüchig
*Dean	undurchlässig	fehlt	undurchlässig	—	—	undurchlässig	—	normal (?)
*Home	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	—
Blundell I (Cursham)	blind endend	fehlt	blind endend	—	—	—	—	—
Blundell II (Cursham)	blind endend	fehlt	blind endend	—	—	—	—	—
*L'hommeau	obliteriert	fehlt	—	—	—	—	—	—
*Pozzi	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	—
*Porak	fehlt	fehlt	fehlt	—	—	fehlt	fehlt	—
*Michael	endet in fibrösem Gewebe	fehlt	fehlt	—	—	eng	kleiner	nicht größer, grün, cirrhotisch
*Murchison	durch etwas Bindegewebe ersetzt	fehlt	erweitert	—	—	erweitert	sehr klein	erweiterte Gallengänge
Glaister	im unteren Ende obliteriert, oben stark verengt	fehlt	—	—	löst sich in fibrösen Strang auf	vorhanden	gallenhaltig	—
Oxley	fehlt	fehlt	große Cyste mit Galle	—	—	mündet in die Cyste	normal, gallenfrei	—
Fuss u. Boye	sehr zart, verliert sich im Bindegew.	fehlt	fehlt	vorhanden	vorhanden	kommuniziert mit Choledochus	kleiner	glatt, graugrün, derb
Harley	Faserstrang	fehlt	vergrößert, enthält Galle	—	—	vergrößert, voll Galle	vergrößert	grün
Treves	oben normal, plötzlich in fibrösem Knoten endend	fehlt	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	grün, hart

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallen-blase	Leber
62. **Donop**	spitz zulaufender Rest am Hepaticus	fehlt	normal	normal	normal	normal	normal	—
63. **Hawkins**	schmaler Faden unten, oben durchgängig	fehlt	durch-gängig	—	—	durch-gängig	leer, nicht größer	größer, grün, Cirrhose
64. **Parker**	unten obliteriert, oberhalb stark erweitert	—	—	—	—	—	—	cirrhotisch, größer, grünbrau
65. **West II**	fehlt	?	fehlt	?	—	?	?	—
66. **West III**	unwegsam	?	—	—	—	?	?	—
67. ***White**	fibröser Strang	fehlt	normal	—	—	verengt	dunkle Galle	vergrößert
68. ***Danforth**	dicht am Duodenum plötzlich obliteriert, unten erweitert	fehlt	ver-größert	—	—	leicht erweitert	stark erweitert	vergrößert
69. **Witzel**	oben weit, endigt blind	fehlt	Cyste	—	—	solider Strang	leer	—
70. **Thomas**		—	obliteriert	—	—	obliteriert	etwas Galle	—
71. **West I**	—	—	—	ver-schlossen, dilatiert	ver-schlossen, dilatiert	—	2 kleine Säckchen	—
72. ***Putnam** [1])	—	—	—	—	—	—	—	—
73. ***Steven** [1])	—	—	—	—	—	—	—	—
74. **Weber**	?	?	?	—	—	—	gallen-haltig	cirrhotisch, klei grünbraun}
Gruppe II. Atresie an der Abgangstelle des Ductus cysticus.								
75. ***Jenkins**	—	—	obliteriert	—	—	obliteriert	—	normal
76. ***Gould II**	erweitert	?	ver-schlossen	—	—	ver-schlossen	etwas schleim. Flüssig-keit	grünbraun
77. ***Ashby**	vorhanden	vorhanden	fehlt	—	—	kleiner	erweitert, keine Galle	tiefgrün, fein granuliert cirrhotisch
78. ***Anderson**	—	—	blind	—	—	blind am Hepat. endend	erweitert	groß, rotbrau

1) Nach Rolleston-Hayne citiert. Ueber den Befund konnte ich nichts eruieren.

	Choledochus	Verbindung d. Choledochus m. Duodenum	Hepaticus commun.	Hepaticus dexter	Hepaticus sinister	Cysticus	Gallen-blase	Leber
Thomson	offen, eng	durch d. Pankreas ?	blind, stark dilat.	—	—	offen	klein	tiefgrün, granuliert, stark cirrhotisch
Nunneley	bildet eine durchgängige Verbindung zwisch. Gallenblase und Duodenum	vorhanden	Bindegewebestrang	anfangs Bindegewebestrang	anfangs Bindegewebestrang, dann kolbig dilat.	—	sehr klein	schwarzgrün, cirrhotisch
Giese	sehr schmal, durchgängig	vorhanden	fehlt	—	—	sehr schmal	normal	braunschwarz, größer, cirrhotisch
Lomer	normal	normal	normal	obliteriert	normal	obliteriert	—	r. Leberlappen geschrumpft
Hennig II	offen	vorhanden	vorhanden	—	—	verengt. undurchgängig	gallehaltig	leicht ikterisch
Cnopf III	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—	—	fehlt	fehlt	—
***Stooss II**	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—	—	fehlt	bildet 2 Säckchen	—
***Köstlin I**	—	—	—	—	—	völlig verschlossen	stark gefüllt	—
***Köstlin II**	—	—	—	—	—	völlig verschlossen	stark gefüllt	—
Thomas II	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—	—	an der Gallenblase obliteriert	hypoplastisch	hyperämisch
Wünsche	—	—	mündet fingerdick in das Duodenum	—	—	—	fehlt	—
Kynoch	von oben nach unten verengt	fadenförmige Oeffnung	normal	normal	normal	normal	gallehaltig	größer, grün, fest, lokalisierte Cirrhose

Benutzte Literatur.

(Die mir nicht im Original zugänglichen Arbeiten sind mit einem * bezeichnet.)

1. *Anderson, Boston med. and surg. Journ. 1850. XLI. p. 440.
2. Arkwright, Edinburgh med. Journ. 1902. Aug.
3. *Ashby, Pendlebury Hosp. abstracts 1883 und 1886.
4. *Beck, Prager med. Wochenschr. 1884. 26.
5. Beneke, Fettembolie. Zieglers Beiträge XXII. 1897.
6. Beneke, Ueber physiologisches und pathologisch. Wachstum. Berl. klin. Wochenschr. 1905.
7. Bérard, cit. bei Andral, spec. Path. II. 1838.
8. Binz, Virch. Archiv. XXXV. 1866.
9. *Blundell, Elliotson's Human Physiology. 1840.
10. Borrmann, Die Entstehung und das Wachstum der Hautcarcinome. Zeitschr. f. Krebsforschung II. 1904.
11. Busfield, Brit. med. Journal 1906. p. 20.
12. Bushnell, Lancet 1905. II. p. 1621.
13. *Campbell, North. journ. of Med. 1844 (cit. bei Frerichs, Leberkrankheiten).
14. *Cattaneo, La pediatria. 1904. 5. ref. in Arch. f. Kinderkrankh. XLIV. 1906. p. 222.
15. Cheyne, Essays on the diseases of children. II. Edinburgh. 1802.
16. *Chiari, Lues hereditaria mit gummöser Erkrankung des gallenleitenden Apparates und des Magens. Prager med. Wochenschr. 1885. 47.
17. Cnopf, Münch. med. Wochenschr. 1891. 16.
18. Courvoisier, Casuist.-statistische Beiträge zur Pathologie u. Chirurgie d. Gallenwege. 1890.
19. Cursham, London med. Gaz. V. 2. 1840.
20. *Danforth, Chicago med. journ. 1870.
22. *Dean, Transact. Amer. Med. assoc. II. 1858.
23. Donop, De ictero, speciatim neonatorum. I.-D. Berolini 1828.
24. Duguild, Brit. med. journ. 1906, jan.
25. Erdmann, Beiträge z. congen. Syphilis d. Leber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74. 1902.
26. Feer, Verhandlungen der 20. Vers. d. Gesellsch. f. Kinderheilkd. (im Jahrb. f. Kinderheilkd.) 1903.
27. Freund, Jahrb. f. Kinderheilkd. IX. 1876.
28. Fuß und Boye, Virch. Archiv 186. 2. 1906.
29. Gad, Arch. f. Anat. u. Physiol., phys. Abt. 1878.
30. Geipel, Ein Beitrag zur Lehre des Situs transversus Festschr. z. 50jähr. Bestehen des Stadtkrankenhauses zu Dresden. 1899.
31. Geiser, Ueber Duodenalkrebs. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. LXXXVI. 1906.
32. Géraudel, Journ. de l'anat. et de la phys. XLIII. 4. 1907.
33. Gerhardt, Zur Pathogenese des Ikterus. XV. Kongr. f. inn. Med. 1897.
34. Geßner, Ueber congenitalen Verschluß der großen Gallengänge. I.-D. Halle 1886.
35. Giese, Jahrbb. f. Kinderheilkde. XLII. 1896.
36. Gibbes, Transact. of the path. soc. XXXIV. 1883.
37. Glaister, Lancet. 1879. I. p. 293.
38. *Griffith, Arch. of pediatrics, apr. 1905, cit. nach Monatschr. f. Kinderheilkde. 1905. IV. p. 227.
39. Gubler, Mém. d. l. soc. de biolog. 1852, p. 131.
40. Hammar, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893. Anat. Abt.
41. Hammar, Zieglers Beiträge 36. 1904.
42. Hansemann, Allgem. med. Centralztg. 1893. 5.
43. Harley, Leberkrankheiten; übers. von Kraus und Rothe. 1883. p. 113.
44. Hawkins, Transact. of the path. Soc. XLVI. 1896.

5. Hecker, D. Arch. f. klin. Med. LXI. 1898.
6. Hecker, Jahrb. f. Kinderheilkde. LI. 1900.
7. Heidenhain, Plasma und Zelle I. Jena 1907.
8. Hennig, Jahrb. f. Kinderheilkde. IX. 1876.
9. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. II. Aufl. 1883.
0. Heschl, Wiener medizin. Wochenschr. XV. 1865.
1. Hirschsprung, Hosp. Tidende, 2 R. IV. 35, 1877. ref. in Schmidts Jahrbb. CLXXVII. 1878.
2. His, Beobachtungen zur Geschichte der Nasen- und Gaumenbildung beim menschlichen Embryo. Abhandl. d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. XXVII. 3. 1901.
3. Hobson, Transact. of the path. soc. XXXIII. 1882.
4. Hochsinger, Studien über die hereditäre Syphilis. I. 3. Abschn. 1898.
5. Hochsinger, Verhandlungen der 20. Vers. d. Gesellsch. f. Kinderheilkd. (Jahrb. für Kinderheilkd.) 1903.
6. *Home, Philos. Transact. 1813.
7. Hutinel et Hudelo, étude sur lésions syphilitiques du foie chez les foetus et les nouveaunés. Arch. d. méd. expér. II. 1890.
8. *Jenkins, Transact. amer. med. assoc. XI. 1858.
9. Joannovics, Zeitschr. f. Heilkde. XXV. 1904. Abt. f. Pathologie.
0. Karpa, Virch. Archiv. 185, 2. 1906.
1. Kirmisson et Hébert, Bull. de la soc. anat. Paris, Année 78, Sér. 6, T. V. 3. p. 317.
1. *Köstlin, Württemb. med. Corr.-Bl. XIV. 1862, cit. nach Schmidts Jahrbb. 1862.
2. Kretz, Pathologie der Leber, in Lubarsch' u. Ostertags Ergebn. d. Pathol. VIII. 2. 1902.
3. Kuljabko, Centralbl. f. Physiolog. XII. 12, 1898.
4. Kynoch, Edinburgh med. Journ. XLII. 1896.
5. Lebram, Centralbl. f. path. Anat. u. allgem. Pathologie XV. 1904.
6. Legg, Transact. of the path. soc. XXVII. 1876.
7. Loeb, Ueber die allgemeinen Methoden der künstlichen Parthenogenese. Arch. f. Physiol. 118. 1907.
8. Lotze, Berl. klin. Wochenschr. 1876. Nr. 30.
9. Lomer, Virch. Archiv. 99. 1885.
70. *L'hommeau, Bull. de la soc. anat. d. Paris. XVII. 1842.
71. Lugenbühl, Verhandlungen der 20. Vers. d. Gesellsch. f. Kinderheilkd. (Jahrb. f. Kinderheilkd.) 1903.
72. Marchand, Centralbl. f. path. Anatomie und allgem. Pathol. VII. 1896.
73. Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1886. 16.
74. R. Meyer, Embryonale Gewebeeinschlüsse in den weiblichen Genitalien. Lubarsch' und Ostertags Ergebnisse der Pathol. IX. 2. 1905, ferner: Verhandlungen der Deutsch. Gesellsch. f. Pathol. X. 1906.
75. *Michael, Arch. of pediatrics, 1885. p. 573.
76. Mohr, Ein Fall von congenitalem Ikterus infolge von Fehlen des Duct. choledochus und Obliteration des Duct. hepat. I.-D. Berlin. 1898.
77. Morgagni, de sedibus morb. Lib. III. Ep. 48. art. 60.
78. Morgan, Transact. of the pathol. Soc. XXIX. 1878.
79. Murchison, Clinical lectures of the diseases of the liver. III. Ed. London 1885.
80. *Murchison, Northern journ. of med.
81. Nauwerck, Münchn. med. Wochenschr. XLIV. 2. 1897.
82. H. Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1893. 19.
83. Nunneley, Transactions of the path. soc. XXXII. 1872.
84. Oberwarth, Ueber angeb. Agenesie der Lunge. Jahrb. für Kinderheilkunde. LX. (III. F. 10) 1904.
85. Oxley, Lancet XXIII, II. 1883.
86. Parker, Lancet 1901. II.
87. Pearson, in Underwood, Handbuch der Kinderkrankheiten.
88. *Putnam, Arch. of pediatrics 1898.
89. Ribbert, Ueber Neubildung von Talgdrüsen. Arch. f. Entwickelungsmechanik XVIII. 4. 1904.
90. Ribbert, Die Entstehung des Carcinoms, II. Aufl. Bonn 1906.
91. Ribbert, Geschwulstlehre 1904.
92. Ribbert, Deutsche med. Wochschrift. 1906.
93. Rocco, Ueber das primäre und metastatische Carcinom im Duct. hepat etc. I.-D. Basel 1905.
94. Rolleston and Hayne, Brit. med. Journ. March 30. 1901, p. 758.

95. Rolleston u. Kanthack, Virch. Arch. 130.
96. Romberg und Henoch, Klinische Wahrnehmungen. p. 158.
97. Roß, Lancet 1901. I.
98. Roth, Virch. Arch. XLIII. 1868.
99. Roux, Vorträge u. Aufsätze üb. Entwicklungsmechanik der Organismen. Heft I. 1905.
100. *Saunders, on the liver, cit. nach Budd, Krankheiten der Leber, übers. v. Henoch 1846.
101. J. E. Schmidt, Beiträge z. norm. u. pathol. Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des Darmkanals. I.-D. Marburg 1905.
102. Schüppel, Arch. d. Heilkde. XI. 1870.
103. Schüppel, in Ziemssens Handb. VIII. a., p. 88.
104. M. Schultze, Archiv f. mikr. Anatomie I.
105. Schwalbe, Morphologie der Missbildungen. I. Cap. IX.
106. Siegenbeek van Heukelom, La cirrhose expérimentale du foie. Recueil de travaux du labor. Boerhaave II. 1899, und Zieglers Beitr. XX. 1896.
107. Simpson, Edinb. med. and surg. journ. 1860.
108. Skormin, Jahrbb. f. Kinderheilkde. LVI. 1902.
109. *Smith, Eustace, Disease in children, III ed.
110. *Steven, Glasgow med. journ. 1897. jan.
111. Stieglitz, Ueber med. Rätsel. Hufelands Journ. d. prakt. Arzneykunde. I. 1795. p. 543.
112. *Stooß, 31. Jahresb. d. Jenner'schen Kinder-spitals, p. 35. 1898.
113. Thierfelder, in Ziemssens Handb. VIII. I
114. J. Thomson, Congenital obliteration of the bile-ducts. Edinburgh 1892.
115. Treves, The practitioner LXII (N. F. IX) 1899 I. p. 18.
108. Uhlmann, Zieglers Beiträge XIX. 1896.
109. Versé, Spirochaete pall. etc. Med. Klinik 1906 Nr. 24.
110. Virchow, Gesamm. Abhandlungen p. 858.
111. F. Weber, Beiträge z. pathol. Anat. der Neugeborenen. 1851. Kiel. III.
112. West (Fall II u. III), Pathol. u. Therap. d. Kinderkrankheiten, herausgegeben von Henoch. 187
113. *West (I), citiert bei Morgan.
114. *Westerman, Nederl. Tijdschr. vor Geneesk. N. 24. II. 1903. cit. nach Jahrbb. f. Kinderheilkde LIX. III. F. IX. 1904. p. 518.
115. *White, Americ. journ. of obstetr. 1888, jan
116. Wilks, Transact. of the path. soc. XIII. 1862
117. Wilms, Die Mischgeschwülste III. Leipzig 1902.
118. Witzel, Centralbl. f. Gynäk. 1880.
119. Wronka, Beiträge z. Kenntn. d. angeborenen Leberkrankheiten, I.-D. 1872.
120. Wünsche, Jahrb. f. Kinderheilkde. VIII. 187